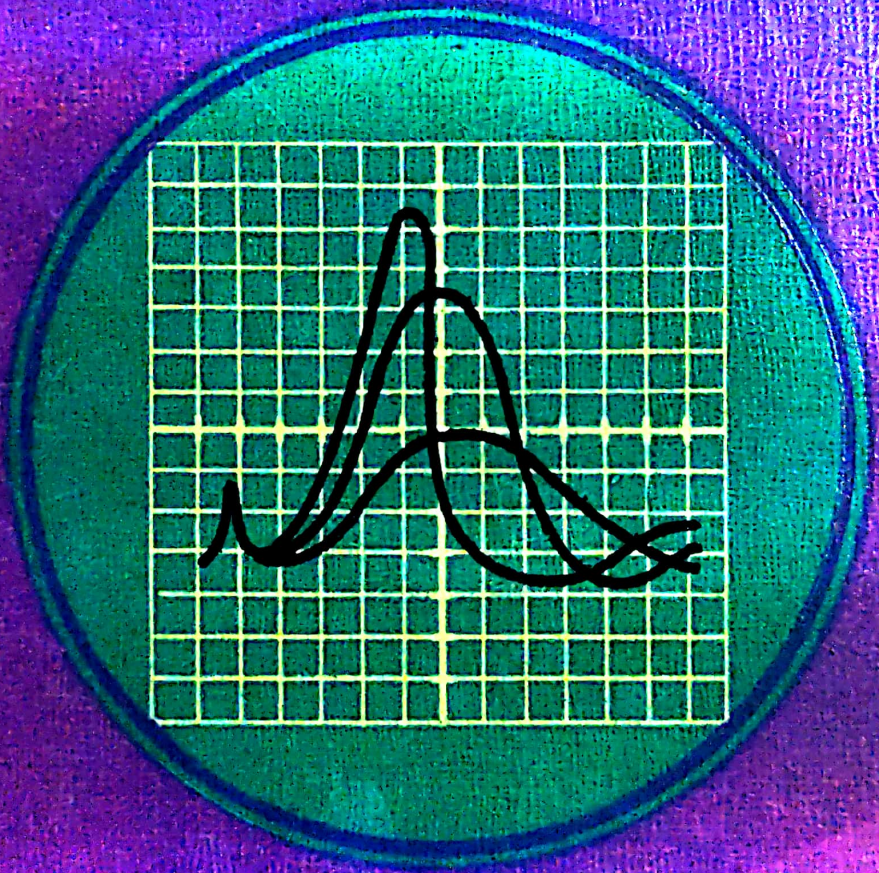
BIOFIZICĂ MEDICALĂ

Sub redacția Prof. Dr. Doc. VASILE VASILESCU



EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ
BUCUREȘTI 1977

Scanned with OKEN Scanner

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI ÎNVĂȚĂMÎNTULUI

BIOFIZICĂ MEDICALĂ

Sub redacția Prof. Dr. Doc. VASILE VASILESCU

Curs interuniversitar elaborat de către catedrele de biofizică de la **IMF București, IMF Iași, IMF Tg. Mureș, IM Timișoara** și **Universitatea Craiova.**

AUTORI : Dr. **Ioana Aricescu,** Prof. dr. **Tr. Baran,** Prof. dr. doc. **N. Bărbulescu, Eugenia Chirieri,** dr. **Al. Ciureș,** dr. **C. Dimoftache,** dr. **D. Eremia, Doina A. Filip, Constanța Ganea, R. Iliescu, Eva Katona, L. Leahu,** dr. **D.-G. Mărgineanu, G. I. Mihalaș,** dr. **I. Nagy, C. Nedelcu,** dr. **M. Olaru,** dr. **M. G. Plauchiu, A. I. Popescu,** dr. **C. Porteli, M. I. Râșcu,** dr. **Floare Rottemberg, Mioara Tripșa,** dr. **Cornelia Truția,** dr. **Gr. Turcu,** Prof. dr. doc. **V. Vasilescu, Cornelia Zaciu**

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ, BUCUREȘTI. 1977.

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Cursul pe care îl prezentăm reprezintă rodul colaborării unei părți importante dintre cadrele de predare și cercetare în domeniul biofizicii de la Institutele de Medicină și Farmacie din țară. La baza acestei realizări stă experiența didactică de peste zece ani a colectivelor angrenate în redactare, lucrarea de față fiind succesoarea firească a cîtorva ediții de cursuri litografiate de biofizică medicală.

Structura acestei lucrări, conformă programei analitice de biofizică din învățămîntul medical superior, corespunde atît tendințelor manifestate pe plan internațional, cît și cerințelor specifice de a oferi viitorilor medici elementele de bază pentru înțelegerea funcționării normale și a patologiei sistemelor biologice, abordate la nivelul cel mai profund al mecanismelor moleculare și inframoleculare. În elaborarea cursului, obiectivul major avut permanent în vedere a fost înarmarea actualilor studenți cu cunoștințele de care vor avea nevoie în viitorul previzibil și în perspectivă, pe măsură ce medicina devine tot mai mult beneficiara achizițiilor din științele fizico-matematice și tehnice. Corespunzător acestui deziderat, primele capitole, referitoare la principiile termodinamice, cibernetice și structurale, prezintă cadrul conceptual în care trebuie să fie abordate problemele specifice tratate ulterior și anume, interacțiunile sistemelor biologice cu mediul și efectele factorilor fizici ambianți asupra acestor sisteme.

Volumul acestui curs interuniversitar, foarte restrîns în raport cu extraordinara acumulare de cunoștințe și continua perfecționare a conceptelor în domeniul biofizicii, a fost dictat pe de o parte de numărul de ore afectat în prezent acestei discipline, iar pe de altă parte de grija evitării paralelismelor cu disciplinele conexe.

Aducem pe această cale mulțumiri Editurii didactice și pedagogice pentru eforturile depuse la tipărirea acestui curs în bune condițiuni. Mulțumim de asemenea tovarășilor Dr. Doru Mărgineanu și Aurel Popescu pentru aportul lor la pregătirea acestei ediții.

Prof. Dr. Doc. V. VASILESCU

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

1. **Introducere** (V. Vasilescu) 9

2. **Noţiuni de termodinamică biologică** (V. Vasilescu şi D.-G. Mărgineanu) 15
2.1. Principiul I al termodinamicii şi semnificaţia sa pentru lumea vie 15
2.2. Principiul II al termodinamicii 17
2.3. Aplicabilitatea principiului II al termodinamicii în biosferă 20
2.4. Procese reversibile şi ireversibile 21
2.5. Cuplajul dintre diferite procese 22
2.6. Disiparea de energie liberă şi producerea de entropie 23
2.7. Stări staţionare 24
2.8. Ecuaţiile fenomenologice lineare 26

3. **Elemente de biocibernetică şi utilizarea calculatoarelor în medicină** (V. Vasilescu, D. Eremia şi Constanţa Ganea) 28
3.1. Locul ciberneticii în rîndul ştiinţelor 28
3.1.1. Definiţia ciberneticii 28
3.1.2. Apariţia şi dezvoltarea ciberneticii 28
3.1.3. Problematica ciberneticii 28
3.1.4. Relaţiile ciberneticii cu alte ştiinţe 29
3.2. Elemente de teoria informaţiei 29
3.2.1. Experiment, eveniment, probabilitate 29
3.2.2. Informaţie 30
3.2.3. Entropia informaţională a unui experiment 31
3.2.4. Transmisia informaţiei 33
3.2.5. Informatica 35
3.2.6. Transmisia şi utilizarea informaţiei în sistemele biologice 36
3.3. **Sisteme cu reglare automată** 38
3.3.1. Sistem de comandă 38
3.3.2. Sistem de comandă cu reglare automată 38
3.3.3. Legătura inversă 39
3.4. Calculatoare electronice şi utilizarea lor în medicină 40
3.4.1. Schema bloc a unui calculator digital 40
3.4.2. Aplicaţii ale calculatoarelor în medicină 42

4. **Structura şi proprietăţile fizice ale apei. Rolul apei în sistemele biologice** (V. Vasilescu şi D. Eremia) 47
4.1. Constante fizice şi proprietăţi specifice ale apei 47
4.2. Molecula de apă 48
4.2.1. Structura moleculei de apă 48
4.2.2. Proprietăţile moleculei de apă 49
4.3. Structura moleculară a apei 50
4.3.1. Structura moleculară a gheţii 50
4.3.2. Modele ale structurii moleculare a apei în stare lichidă 50
4.4. Modificarea structurii moleculare a apei în prezenţa solviţilor 52
4.5. Disocierea apei şi a electroliţilor din soluţiile apoase 53
4.6. Legătura hidrofobă 54
4.7. Rolul apei în sistemele biologice 55

Scanned with OKEN Scanner

4.7.1. Structura moleculară a apei în materia vie 55
4.7.2. Rolul structurii moleculare a apei în sistemele biologice 56
4.7.3. Modificări biologice induse de deuterizarea apei intracelulare 56
4.7.4. Rolul structurii apei în mecanismul anesteziei 57

5. **Soluţii moleculare şi macromoleculare** (V. Vasilescu şi Cornelia Truţia) . . . 59
5.1. Noţiuni generale 59
5.2. Caracteristicile soluţiilor macromoleculare 60

6. **Elemente de electrochimie** (V. Vasilescu şi Cornelia Truţia) 64
6.1. Soluţii de electroliţi 64
6.2. Potenţiale de electrod şi pile electrice 68
6.3. Procese de oxidoreducere 70

7. **Fenomene de suprafaţă şi de transport în lichide** 74
7.1. Fenomene la nivelul interfeţelor (Cornelia Truţia) 74
7.1.1. Tensiunea superficială 74
7.1.2. Substanţe tensioactive 75
7.1.3. Fenomene de sorbţie 77
7.2. Fenomene de transport în lichide (Floare Rottemberg, Eva Katona şi V. Vasilescu) 78
7.2.1. Viscozitatea 78
7.2.2. Difuziunea 80
7.2.3. Osmoza 83

8. **Metode de studiere a biopolimerilor** (V. Vasilescu, Cornelia Truţia şi M. Olaru) . . . 93
8.1. Ultracentrifugarea 93
8.2. Electroforeza 96
8.3. Cromatografia 101
8.4. Fenomene optice în soluţii 103
8.4.1. Absorbţia luminii de către soluţiile macromoleculare 103
8.4.2. Difuzia luminii de către soluţiile macromoleculare 104
8.4.3. Rotirea planului de polarizare 106

9, **Arhitectura supramoleculară a celulei şi organitelor celulare** (.L. Leahu) 108
9.1. Membrana plasmatică 108
9.2. Ribozomii 110
9.3. Reticulul endoplasmic şi aparatul Golgi 111
9.4. Nucleul 112
9.5. Mitocondriile 113
9.6. Cloroplastul 114

10. **Membrane biologice şi fenomene de transport** (V. Vasilescu şi D. Eremia) 116
10.1. Noţiuni generale 116
10.2. Structura fizico-chimică a membranelor celulare 117
10.2.1. Ultrastructura şi proprietăţile membranelor 117
10.2.2. Compoziţia chimică a membranelor celulare 117
10.2.3. Arhitectura supramoleculară a membranelor celulare 118
10.3. Permeabilitatea membranei celulare 120
10.4. Transportul pasiv prin membrane 122
10.5. Transportul activ 124

11. **Bioelectrogeneza** (D. Eremia) 126
11.1. Bioelectrogeneza celulară 126
11.1.1. Distribuţia ionilor în mediile intracelulare şi extracelulare 126
11.1.2. Potenţialul electric celular de repaus 127
11.1.3. Potenţialul de acţiune celular 129
11.1.4. Modele electrice ale celulei 130
11.2. Bioelectrogeneza ţesuturilor şi a organelor 131

12. **Bioenergetica celulară** (V. Vasilescu şi D.- G. Mărgineanu) 135
12.1. Fluxurile de energie în biosferă şi în celule 135
12.2. Stocarea energiei radiante ca energie chimică în celulele fotosintetizante . . . 136

Scanned with OKEN Scanner

12.3. Eliberarea și restocarea energiei prin respirație celulară 139
12.4. Celula, traductor de energie 140
12.4.1. Mișcare și contracție 141
12.4.2. Bioelectrogeneza 142
12.4.3. Bioluminiscența 143
12.4.4. Biosinteza 144
12.5. Modificări energetice în celulele tumorale 145

13. **Contracția musculară** (V. Vasilescu și D. Eremia) 147
13.1. Sisteme biologice contractile 147
13.2. Arhitectura moleculară a sistemului contractil din musculatura striată . . . 147
13.2.1. Structura moleculară a filamentului de miozină 148
13.2.2. Structura filamentului de actină 150
13.3. Mecanismele moleculare ale contracției musculare 151
13.4. Cuplajul excitație-contracție 153
13.5. Manifestări fizice care însoțesc contracția musculară 153
13.5.1. Manifestări mecanice 153
13.5.2. Manifestări calorice 154
13.5.3. Manifestări electrice 155

14. **Elemente de neurobiofizică** 157
14.1. Generarea și propagarea influxului nervos (D. -G. Mărgineanu) 157
14.1.1. Fenomenologia funcționării neuronului 157
14.1.2. Potențialul de acțiune, rezultat al fluxurilor ionice 159
14.1.3. Fenomene fizice asociate cu propagarea influxului nervos 161
14.1.4. Transmisia excitației la nivelul sinapselor 163
14.2. Canalul neuronal : capacitatea de transmitere a informației (Cornelia Zaciu) 167
14.3. Rețele neuronale : stocarea informației, memoria (V. Vasilescu și Cornelia Zaciu) 170
14.4. Analizatorul optic (V. Vasilescu, Ioana Aricescu și Eugenia Chirieri) 173
14.4.1. Segment periferic 173
14.4.2. Segment central 181
14.5. Analizorul auditiv (Al. Ciureș) 182
14.5.1. Semnale acustice 183
14.5.2. Structura spectrală asemnalelor acustice 183
14.5.3. Propagarea semnalelor acustice 185
14.5.4. Caracterele percepției sonore 188
14.5.5. Receptorul auditiv 190
14.5.6. Mecanică cohleară 190
14.5.7. Biopotențialele urechii 193

15. **Efectele factorilor fizici asupra sistemelor biologice** 194
15.1. Radiațiile ionizante și interacțiunea lor cu sistemele biologice (Tr. Baran) . . 194
15.1.1. Sisteme și unități de măsură a dozelor de radiație 194
15.1.2. Metode de dozimetrie a iradierii individuale 197
15.1.3. Acțiunea radiațiilor ionizante asupra biomoleculelor 198
15.1.4. Radiosensibilitatea și radiorezistența organismelor 198
15.1.5. Efectele somatice ale radiațiilor ionizante 200
15.1.6. Efectele genetice ale radiațiilor ionizante 201
15.2. Aparatură de raze X utilizată în diagnostic și terapie (C. Nedelcu și M. I. Râșcu) 203
15.2.1. Aparate Roentgen medicale 203
15.2.2. Condiții impuse aparatelor Roentgen de diagnostic 205
15.2.3. Condiții impuse aparatelor de roentgenterapie 206
15.2.4. Betatronul 207
15.2.5. Difracția razelor X 208
15.2.6. Utilizarea difracției razelor X în studiul conformației biopolimerilor 210
15.3. Radiații neionizante (Gr. Turcu și R. Iliescu) 211
15.3.1. Energia, caracteristică esențială a radiațiilor neionizante 211
15.3.2. Procese induse la interacția cu sistemele biologice 211
15.3.3. Legile fotochimiei 214
15.3.4. Interacția cu biomoleculele 214
15.3.5. Acțiunea radiațiilor neionizante asupra celulelor și a organismului uman 217

Scanned with OKEN Scanner

15.4. Laserii și aplicațiile lor în medicină și biologie (Constanța Ganea) 221
15.4.1. Noțiuni generale asupra laserilor 221
15.4.2. Aplicații în medicină și biologie 223
15.5. Microundele: interacțiunea lor cu sistemele biologice (Cornelia Zaciu) . . . 224
15.5.1. Cîmpuri de microunde 224
15.5.2. Mecanismele biofizice ale efectelor iradierii cu microunde 226
15.5.3. Efectele biologice ale iradierii cu microunde 228
15.6. Ultrasunetele și efectele lor (I. Nagy) 229
15.6.1. Definiții și clasificări 229
15.6.2. Producerea ultrasunetelor 229
15.6.3. Efectele ultrasunetelor 231
15.6.4. Diagnosticul cu ultrasunete 233
15.7. Acțiunea biologică a curentului electric (N. Bărbulescu) 233
15.7.1. Noțiuni introductive 233
15.7.2. Excitanți electrici 234
15.7.3. Efectele biologice ale curenților electrici 238
15.7.4. Utilizarea curentului electric în medicină 239
15.7.5. Accidentele produse de curenții electrici 240
15.8. Efectele temperaturii asupra sistemelor biologice (C. Dimoftache și C. Portelli) 242
15.8.1. Noțiuni generale 242
15.8.2. Efectele variațiilor de temperatură 243
15.8.3. Procese criobiologice 247

ANEXE

Anexa 1: Elementele constitutive ale materiei vii (V. Vasilescu și Constanța Ganea) 251
Anexa 2: Factorii fizici și efectele lor biologice (V. Vasilescu și Gr. Turcu) 254
Anexa 3: Complemente de radiații ionizante 256
3.1. Efectivitatea biologică a radiațiilor ionizante (Gr. Turcu) 256
3.2. Protecția împotriva radiațiilor ionizante (Gr. Turcu) 260
3.3. Aplicații biologice și medicale ale radiațiilor ionizante (Tr. Baran) . . . 264
Anexa 4: Elemente de biomagnetism (V. Vasilescu și D. Eremia) 271
4.1. Proprietăți magnetice ale substanțelor 271
4.2. Proprietăți magnetice ale materiei vii 271
4.3. Efectele cîmpurilor magnetice asupra materiei vii 272
4.4. Efectele biologice complexe ale cîmpului magnetic 275
Anexa 5: Elemente de biofizică a circulației sangvine (V. Vasilescu, A. I. Popescu și Mioara Tripșa) 278
5.1. Noțiuni generale de hidrodinamică și de mecanică 278
5.2. Schema generală a patului vascular 282
5.3. Particularități ale elasticității vaselor 283
5.4. Particularități ale viscozității sîngelui 284
5.5. Presiunea pulsatilă și presiunea medie a sîngelui 285
5.6. Rezistența la curgere a sîngelui 286
5.7. Energetica circulației sanguine 287
5.8. Aspecte biofizice ale patologiei circulației 290
5.9. Efectele accelerației și imponderabilității 291
Anexa 6: Reglaj și control celular (Doina A. Filip) 294
6.1. Utilizarea informației genetice în biosinteza proteinelor 294
6.2. Consecințele alterării informației genetice 301

Anexa 7: Teoria receptorilor medicamentoși (G. I. Mihalaș și M. G. Plauchitiu) . . 303
7.1. Teoria ocupării și teoria vitezei 304
7.2. Curbe doză-efect 305
7.3. Acțiunea antagonică a unor substanțe 307
7.4. Curbe timp-efect 308

Anexa 8: Izotopi frecvent utilizați în medicină și biologie 310
8.1. Noțiuni introductive 310
8.2. Izotopi radioactivi 310
8.3. Izotopi stabili 316
INDEX 319

Scanned with OKEN Scanner

1.

INTRODUCERE

O analiză a evoluţiei ştiinţei în ultimele decenii arată că dezvoltarea amplă, aproape explozivă, a cunoştinţelor umane a determinat apariţia unor domenii noi ale ştiinţei — situate la graniţele dintre domeniile ştiinţifice tradiţionale — în care s-au obţinut rezultate dintre cele mai importante.

Unul din cele mai însemnate sectoare ştiinţifice interdisciplinare pare a fi cel situat între ştiinţele fizice şi cele biologico-medicale. Această zonă a devenit atît de întinsă încît prefixul „bio" a fost ataşat la un număr de discipline pînă nu demult bine delimitate de cele biologice. Astăzi se vorbeşte despre biochimie, biofizică, biomatematică, bioinginerie. Şi, dacă în cîteva decenii s-au estompat graniţele dintre discipline care au fost considerate timp de secole entităţi distincte, este clară că cu atît mai mult nu pot fi trasate delimitări nete între aceste noi domenii de „tranziţie".

Apariţia biofizicii este o consecinţă a folosirii din ce în ce mai largi a tehnicilor fizice în ştiinţele biologice şi în medicină, a necesităţii unei abordări cantitative şi analitice a fenomenelor biologice. Prin unele din preocupările sale biofizica vine în contact cu fiziologia, în special cu citofiziologia, cu biochimia, cu genetica şi chiar cu chimia fizică, fără a fi însă inclusă sau a se confunda cu vreuna din acestea.

Biofizica este ştiinţa care studiază fenomenele fizice din sistemele biologice în lumina şi cu ajutorul teoriilor şi tehnicilor fizico-matematice.

Biofizica se ocupă de trei tipuri de probleme:

1) studierea fenomenelor fizice implicate în funcţionarea sistemelor biologice;

2) folosirea tehnicilor fizice pentru cercetarea unor probleme de biologie;

3) cercetarea efectelor biologice ale factorilor fizici.

Activitatea în cadrul biofizicii poate fi clasificată după nivelele de organizare biologică a sistemelor studiate: biomolecule, celule, organe şi populaţii. În prezent activitatea principală este axată pe cercetarea la nivel molecular şi celular. Adesea se vorbeşte despre „biologia moleculară" sub acest termen înţelegîndu-se în afară de biofizica moleculară şi biochimia şi genetica moleculară. Din domeniul mai vast al biologiei moleculare, biofizica include numai cercetările legate de aspectul fizic al problemelor cercetate.

Explicaţia fizică a fenomenelor vieţii, într-o formă rudimentară şi intuitivă, cît şi cercetarea acţiunii unor factori fiziei asupra organismului, potrivit posibilităţilor fiecărei epoci istorice, reprezintă un sector al cu-

Scanned with OKEN Scanner

noașterii umane despre care avem informații din cele mai vechi timpuri, uneori anterioare antichității. Înclinarea omenească de a explica funcționarea organismului prin factori ai ambianței s-a conturat încă din epocile timpurii ale istoriei. Astfel, în India antică, filosofia vedică menționează ideea corespondenței dintre corp, privit ca microcosmos, și cosmos, entități între care există o legătură de necesitate. În Grecia secolului V î.e.n., apar marile sisteme medico-cosmologice, a căror importanță rezidă în aceea că au încercat să pună de acord observații privind corpul sănătos și bolnav cu o serie de manifestări atmosferice și cosmice de natură fizică. La aceasta se adaugă faptul că fizicienii înaintași ai lui Aristotel, ca Tales din Milet, Anaximene, Pitagora, Xenofon, Heraclit din Efes, Anaxagora din Clazomene, sau „atomiști" ca Leucip și Democrit, au încercat să dea o explicație rațională a lumii sensibile încercînd s-o desprindă din reprezentările mitologice.

Încă din antichitate erau folosite fenomenele și factorii fizici în vederea prevenirii și vindecării unor maladii. Astfel, antichitatea romană cunoștea, de pildă, talasoterapia. Popoarele bazinului mediteranean foloseau din plin „arenaria" și „heliosis"-ul, adică plaja și solariul, conștienți de efectul binefăcător al razelor soarelui. În China antică se dădea mare atenție factorilor fizici („țsi"), ca frigul, căldura, lumina, curenții de aer etc., în explicarea și vindecarea bolilor.

Există, de asemenea, în documente ale antichității, explicația, în termeni mai mult sau mai puțin fizici, a unor fenomene care se petrec în organism. Papirusurile Egiptului vorbesc despre circulația sîngelui, sau conțin intuiții ale difuziunii oxigenului („aerului") prin plămîni. Iliada lui Homer leagă perceperea luminii de către ochi de existența unei substanțe anumite, iar radiației luminoase îi găsește calitatea de a fi penetrantă.

Multe din aceste observații, concepte și previziuni pot constitui prefigurarea a ceea ce astăzi înțelegem prin biofizică. Ulterior, Evul Mediu, mai ales cel european, avea să îmbogățească acest fond de noțiuni grație dezvoltării empirice a practicii medicale și a progreselor pe care le-a făcut anatomia. Acestea din urmă explică preocuparea de a îmbogăți și cunoștințele de hemodinamică, de mecanică articulară, de schimburi gazoase etc. Dezvoltarea terapeuticii medicamentoase în China medievală, cît și practica dietetică, în special a dietei fără sare în edeme, arată că medicii chinezi cunoșteau intuitiv fenomene fizice ca tensiunea superficială, osmoza etc.

Trecînd peste aceste începuturi generale ale științei, drept prime cercetări de biofizică trebuie considerate studiile lui Leonardo da Vinci (1452—1519) asupra zborului păsărilor, preocupări pe care le încadrăm astăzi în biomecanică.

Adesea originea biofizicii este legată de lucrările lui L. Galvani (1737—1798) care, prin observațiile sale asupra excitabilității mușchiului de broască, a inițiat studiul bioelectricității. În 1776 fizicianul englez H. Cavendish (1731—1810) a reprodus cu un model electric construit de el, șocurile date de pești ca Torpedo și Eleetrophorus. În felul acesta el a inițiat o nouă metodă de cercetare : modelarea. În prezent aceasta este o metodă de lucru de mare importanță în biofizică.

Scanned with OKEN Scanner

Dintr-o schiță istorică a biofizicii nu pot fi omiși o seamă de mari electrofiziologi din secolul al XIX-lea care, prin problematica unora din cercetările lor și prin metodele de studiere a fenomenelor biologice, se încadrează în biofizică. Astfel E. Du Bois-Reymond (1818 — 1896) a evidențiat curentul constant ce circulă de la zona lezată către cea intactă a unui mușchi, curent ce dispare la moartea țesutului, iar H. von Helmholtz (1821—1894) a măsurat viteza influxului nervos. La începutul secolului al XX-lea, J. Bernstein (1839—1917) a aplicat studiul termodinamic al pilelor de concentrație la descrierea biopotențialelor, inițiind astfel „teoria membranei" care constituie astăzi unul din fundamentele neurobiofizicii. Tot Helmholtz a mai adus o contribuție științifică importantă, cu incontestabil caracter de biofizică prin dezvoltarea teoriei tricromatice a vederii.

Despre adevărata constituire și dezvoltare a biofizicii se poate vorbi însă numai în secolul al XX-lea și în special în ultimele decenii. Aflată în plin proces de maturizare, biofizica a obținut deja rezultate care au impus-o atenției generale. O confirmare este faptul că în ultimii treizeci de ani o mare parte din premiile Nobel pentru medicină și chiar pentru chimie au fost acordate pentru cercetări în biofizică.

Încercînd să schițăm cele mai importante direcții de cercetare în biofizica ultimelor decenii, trebuie să începem cu problema mecanismului de funcționare a sistemelor excitabile în organismele vii.

J. Erlanger și H. Gasser (premiul Nobel, 1944) au identificat diferitele tipuri de fibre nervoase după vitezele de conducere, și au reușit să reconstituie, prin calcul, potențialul de acțiune al unui nerv. K. Cole a determinat între 1930—1950 parametrii electrici (rezistență, capacitate etc.) ai axonilor giganți de cefalopode și variația lor în cursul propagării impulsurilor. A. Hodgkin și A. Huxley (premiul Nobel, 1963) au reușit pe baza experiențelor efectuate pe axoni giganți, să descrie matematic potențialul de acțiune (influxul nervos) în funcție de fluxurile de ioni prin membrana axonală. I. Tasaki și colab. au studiat începînd din 1940, conducerea prin fibrele mielinizate, evidențiind faptul că în aceste fibre potențialul de acțiune se propagă saltatoriu, de la un nod Ranvier la altul. J. Eccles (premiul Nobel, 1963) și B. Katz (premiul Nobel, 1970) au studiat mecanismul transmisiei sinaptice. În studiul receptorilor și analizatorilor se remarcă lucrările lui G. von Békésy (premiul Nobel, 1961) asupra labirintului urechii și cele privind recepția și transmiterea senzațiilor vizuale (R. Granit, H. Hartline și G. Wald, premiul Nobel, 1967).

Rezultate importante s-au obținut și în studiul ultrastructurii celulelor și organitelor celulare. Menționăm lucrările lui J. Danielli, asupra structurii membranelor biologice și pe cele ale lui G. Palade, care a inițiat aplicarea microscopiei electronice în cercetarea biologică (premiul Nobel, 1974).

O altă preocupare majoră în biofizică este descifrarea structurii spațiale a moleculelor biologice mari. Pe această linie, L. Pauling (premiul Nobel, 1954) a arătat că lanțurile de proteine fibrilare pot avea structuri spiralate, iar J. Watson, F. Crick și M. Wilkins (premiul Nobel, 1962) au descifrat structura spațială de dublă elice a macro-

Scanned with OKEN Scanner

moleculelor de ADN. Această descoperire a permis înțelegerea mecanismului de transmitere a informației ereditare.

Referitor la acest mecanism, F. Jacob, J. Monod și A.Lwoff (premiul Nobel, 1965) au explicat reglarea genetică a sintezei proteinelor funcționale (enzimele).

Dintre cercetările de biofizică teoretică menționăm introducerea concepției sistemice în studiul organismelor de către L. von Bertalanffy, lucrările lui N. Rashevsky care, împreună cu școala sa, caută să găsească relațiile definitorii existente între elementele unui sistem biologic și mai ales cercetările lui I. Prigogine, îndreptate spre explicarea termodinamică a apariției, a existenței și a evoluției sistemelor biologice.

Fiind o știință de contact între biologie și fizică, este evident că biofizica va tinde să aplice în cît mai mare măsură tehnicile fizice la studierea structurii și a proceselor ce au loc în sistemele biologice. Structura și interconexiunile biofizicii cu alte domenii științifice sînt schematizate în figura 1.

Pentru a fi adecvate obiectului biologic de studiu, tehnicile fizice trebuie modificate uneori în mod esențial. În afară de aceasta, pentru necesitățile cercetării în biofizică au fost elaborate o seamă de tehnici specifice.

Separarea organitelor celulare și chiar a unor biomolecule se face prin ultracentrifugare, centrifugare în gradient de concentrație, cromatografie și electroforeză. Fiecare din aceste tehnici preparative comportă diferite variante.

Un alt grup important de metode de lucru în biofizică sînt tehnicile de studiere a ultrastructurii. Este vorba în primul rînd de cercetarea ultrastructurii celulare, adică a alcătuirii organitelor celulare. Aparatele de microscopie optică au fost și sînt de mare utilitate în cercetarea citologică, însă posibilitățile lor de mărire și rezoluție sînt mult sub cerințele impuse de studiul structurii profunde a componenților celulari. Ajungînd pînă la puteri de mărire de multe sute de mii de ori, microscopul electronic a permis vizualizarea nu numai a organitelor celulare, ci și a unor agregate

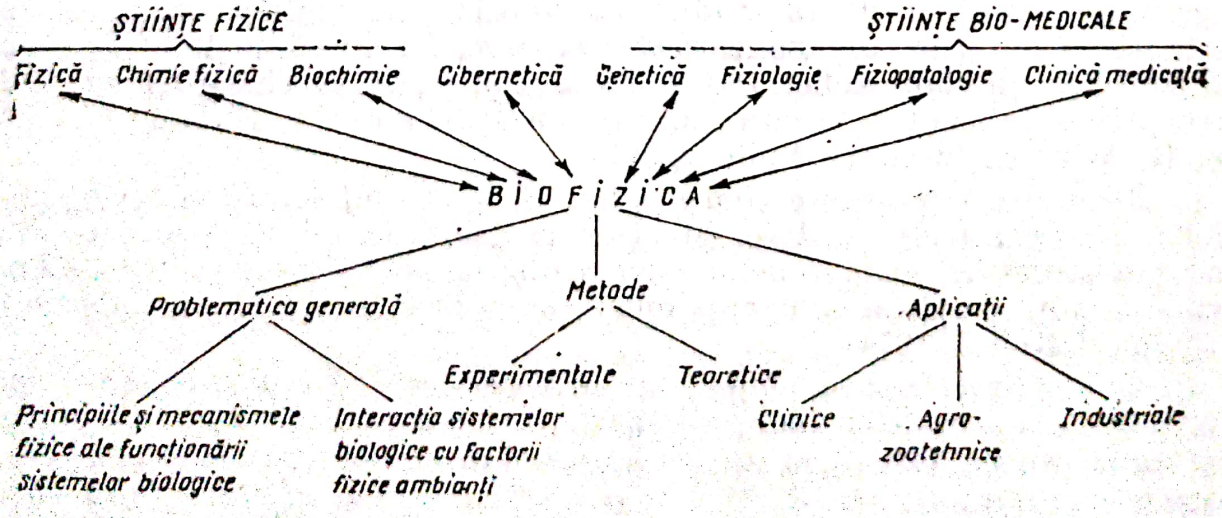


Fig. 1 Structura biofizicii și interconexiunile ei cu alte domenii științifice.

Scanned with OKEN Scanner

și lanțuri de biopolimeri. Dintre organitele celulare, în ultimul timp se bucură de o atenție deosebită membranele, omniprezente în sistemele biologice și cu care sînt asociate fenomenele de transport și cele implicate în diferite tipuri de conversie a energiei în organismele vii. Una din tehnicile importante utilizate în majoritatea cercetărilor de biofizică moleculară este spectrofotometria. O variantă perfecționată a spectrofotometriei, adaptată la cercetarea biologică, se numește citospectrofotometrie, cu ea putîndu-se urmări absorbția spectrală în diferite puncte ale unei celule. Pentru elucidarea structurii biopolimerilor, de cea mai mare utilitate s-au dovedit a fi difracția de raze X și mai recent spectrometria de rezonanță magnetică nucleară. Pe baza datelor furnizate de difracția de raze X s-a descoperit dispunerea spațială a atomilor în acizii nucleici și în unele proteine de mare importanță, ca de exemplu hemoglobina.

Una dintre metodele de cercetare, cu rezultate dintre cele mai spectaculoase în biologie și medicină, a fost utilizarea izotopilor radioactivi (numiți și „trasori") pentru urmărirea dinamicii diferiților compuși în organismele vii, a fluxurilor prin diferite membrane biologice și a localizării unor compuși în anumite țesuturi sau chiar anumite domenii dintr-o celulă. Datele obținute prin utilizarea izotopilor radioactivi sînt de mare importanță, atît pentru elucidarea căilor metabolice urmat de către diferite substanțe, cît și pentru diagnosticul și terapia formațiunilor maligne. În afară de izotopii radioactivi, o largă atenție este acordată studierii efectelor radiațiilor ionizante și neionizante asupra organismelor. Această problemă devine de o importanță din ce în ce mai mare, pe măsură ce omenirea folosește pe scară tot mai largă surse de radiații. În fine, referitor la sursele de radiații, menționăm că laserii (aparate moderne cu care se pot obține fascicole foarte fine și intense de radiații electromagnetice) sînt folosiți la producerea de leziuni microscopice în celule, urmărindu-se apoi efectul acestora. În acest fel este pus în evidență rolul organitelor sau a formațiunilor lezate. Laserii sînt utilizați tot mai mult și în scopuri chirurgicale.

Studiul biopotențialelor și a mecanismelor de producere a lor ocupă un loc central în problematica biofizicii. Cu ajutorul microelectrozilor poate fi măsurat pH-ul intracelular și pot fi determinate concentrațiile unor ioni în celulă. Calculatoarele electronice sînt folosite și pentru a corela potențialele culese din diferite puncte ale unui organism viu, de exemplu diferite trasee ale unei înregistrări electroencefalografice, din această corelare rezultînd importante informații asupra stării organului urmărit.

Trebuie să adăugăm și problemele și metodele biofizicii teoretice. După cum fizica teoretică se ocupă de descrierea fenomenelor fizice și de descoperirea de legități noi numai pe bază de calcul și de raționamente matematice, biofizica teoretică, numită uneori și biofizică matematică are ca prim obiectiv descrierea cantitativă a fenomenelor biologice. Aceasta impune, în primă instanță, obținerea de ecuații empirice pe baza prelucrării datelor experimentale, urmată de căutarea unei deduceri matematice a ecuațiilor obținute pe baza unor ipoteze asupra mecanismului procesului studiat. Se poate începe însă prin a presupune un mecanism și a compara apoi rezultatele prezise de teoria elaborată pe baza acestui mecanism ipotetic cu rezultatele determinărilor experimentale.

Scanned with OKEN Scanner

Astăzi nu mai este de conceput un cercetător în ştiinţele biologice şi medicale care să se rezume la simpla observare şi înregistrare a unor fapte. Practica ne arată că în zilele noastre succesele în ştiinţele biologice se obţin în acele domenii care intră în profunzimea structurilor şi care studiază analitic şi cantitativ mecanismele proceselor. Deoarece biofizica reprezintă, prin excelenţă, această linie de evoluţie a ştiinţei, studiul său, atît ca disciplină de-sine-stătătoare, cît şi eventual ca probleme incluse în cursurile unor discipline mai tradiţionale, este indispensabil pentru pregătirea oricărui student în medicină umană şi veterinară, biologie şi agronomie.

În învăţămîntul superior din ţara noastră, biofizica constituie o disciplină de studiu pentru studenţii facultăţilor de medicină şi de biologie.

Pe plan ştiinţific se poate vorbi deja de o afirmare internaţională a cercetărilor româneşti de biofizică. Remarcînd cu satisfacţie succesele obţinute, trebuie să menţionăm însă că importanţa cu totul deosebită a biofizicii pentru progresul ştiinţelor biologico-medicale în ansamblu impune acordarea unei atenţii sporite dezvoltării acestei ştiinţe, atît prin amplificarea învăţămîntului universitar de biofizică şi utilizarea mai justă a cadrelor specializate cît şi prin creşterea bazei materiale a cercetărilor.

Scanned with OKEN Scanner

2.

NOȚIUNI DE TERMODINAMICĂ BIOLOGICĂ

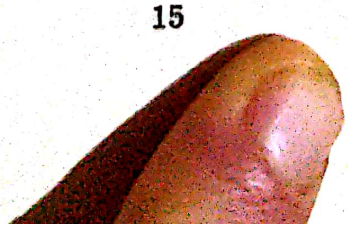
În accepțiunea originală, termodinamica este acea ramură a fizicii care se ocupă de relațiile între căldură și lucru mecanic, dar, în sensul modern cel mai larg, ea este *știința care studiază transformările reciproce ale diferitelor forme de energie în sistemele naturale și în cele construite de om*. Deoarece problema schimburilor de energie constituie unul din aspectele esențiale ale studiului funcționării sistemelor biologice, termodinamica biologică reprezintă un capitol fundamental al biofizicii contemporane.

Înțelegerea justă a problemelor de care se ocupă termodinamica biologică impune încă de la început precizarea că toate organismele vii sînt din punct de vedere termodinamic *sisteme deschise*.

Un *sistem* reprezintă un ansamblu de componenți aflat în interacțiune, delimitat de mediul extern care îl înconjoară. Din punct de vedere al relațiilor cu mediul extern sistemele sînt de trei tipuri : a) *Sisteme izolate* (nu schimbă cu exteriorul nici substanță nici energie) ; b) *sisteme închise* (schimbă cu exteriorul numai energie, dar nu și substanță) ; c) *sisteme deschise* (schimbă cu exteriorul atît energie cît și substanță).

2.1. PRINCIPIUL I AL TERMODINAMICII ȘI SEMNIFICAȚIA SA PENTRU LUMEA VIE

În urma eșecurilor sistematice suferite de toate încercările de a construi o mașină care odată pornită să funcționeze la nesfîrșit fără a consuma ceva din exterior (perpetuum mobile), oamenii de știință au ajuns la concluzia că nu poate fi „creată" vreo cantitate de energie și că pentru furnizarea unei energii utilizabile este necesară consumarea unei alte energii. În 1777, Academia Franceză a anunțat că va refuza aprioric orice proiect de perpetuum. În 1840, H. Hess a formulat pe baza constatărilor experimentale regula după care căldura eliberată sau absorbită într-o reacție chimică nu depinde de etapele intermediare prin care poate decurge această reacție, ci numai de starea inițială și cea finală a reactanților. Între 1842 și 1850 un număr de savanți (J. R. Mayer, J. Joule, H. Helmholtz) au descoperit echivalența lucrului mecanic și a căldurii și au determinat echivalentul mecanic al caloriei. Acestea au dus la formularea principiului conservării energiei numit și principiul I al termodinamicii.



Scanned with OKEN Scanner

Acest principiu postulează existența unui parametru caracterstic oricărui sistem, numit energie a sistemului (U), parametru care în fiecare stare a sistemului are o valoare determinată. Înseamnă că variația energiei sistemului la trecerea dintr-o stare 1 într-o stare 2 nu depinde de felul transformării. Deci :

$$\int_1^2 dU = U_2 - U_1$$

ceea ce din punct de vedere matematic înseamnă că dU este o diferențială totală exactă.

În cazul unui *sistem izolat*, neexistînd nici un fel de schimburi cu exteriorul : $dU = 0$

deci :

$$U_2 = U_1$$

adică energia internă a unui sistem izolat se conservă, indiferent de transformările ce au loc în ele.

Deci principiul I al termodinamicii afirmă că în cursul oricărui proces ce are loc într-un sistem izolat, nici nu se pierde nici nu se creează energie, ci aceasta trece numai dintr-o formă în alta și de la o parte la alta a sistemului în ansamblu. Acest principiu este una din legile cele mai generale ale naturii.

Organismele vii sînt sisteme a căror energie internă poate crește sau poate să scadă în funcție de diferite condiții (vîrstă, stare fiziologică etc.). Pentru aplicarea corectă a principiului I în cazul organismelor, trebuie să ținem seamă de faptul fundamental că ele sînt sisteme deschise care iau și degajă în exterior energie, astfel încît problema conservării energiei se pune numai pentru sistemul închis format din organismul respectiv împreună cu mediul său înconjurător.

După cum se știe principala sursă de energie pentru lumea vie în ansamblu este radiația solară. S-a calculat că aceasta este de 9×10^{22} kcal/sec, din care numai o foarte mică parte cade pe suprafața Pămîntului și din aceasta numai un procent redus este captat de plantele fotosintetice și folosit pentru sintetizarea din bioxid de carbon, apă și săruri minerale a substanțelor organice bogate în energie.

Aceste substanțe organice constituie apoi sursa de energie pentru organismele heterotrofe din care face parte și omul. De cînd omul primitiv a început să folosească hrană animală, între om și plantele verzi s-a interpus o altă etapă de utilizare a energiei, deci randamentul energetic este mai mic. S-a calculat că obținînd două recolte de cereale sau de cartofi de pe 1 ha se „captează" de la Soare 10 kcal, iar dacă această recoltă este folosită pentru creșterea animalelor numai $\simeq 17\%$ din această energie mai poate fi folosită de către om. Cercetări sistematice au arătat că în general transformarea alimentelor de origine vegetală în alimente de origine animală implică o pierdere de energie de 80—90%. Pe de altă parte însă

Scanned with OKEN Scanner

proteinele de origine animală sînt un aliment superior calitativ produselor vegetale.

Deşi energia solară este principala sursă de energie pentru biosferă, ea nu este singura. Există mai multe organisme autotrofe care nu sînt fotosintetice ci chimiosintetice. Ele folosesc pentru activitatea lor de asimilare energie eliberată prin oxidare a diferite substanţe. Astfel, bacteriile sulfuroase incolore (*Beggiatoa*) oxidează hidrogenul sulfurat şi tiosulfaţii pînă la sulf şi sulful pînă la acid sulfuric, din aceste oxidări obţinînd energie necesară proceselor de sinteză. Bacteriile azotoase obţin energia din oxidarea compuşilor azotaţi. Astfel, *Nitrosomonas* oxidează amoniacul pînă la azotiţi, iar *Nitrobacter* azotiţii pînă la azotaţi. Bacteriile ferice oxidează carbonaţii feroşi din apele feruginoase pînă la hidroxid feric. Organisme chimiosintetice sînt numai unele bacterii, ponderea acestei modalităţi de obţinere a energiei pe ansamblul biosferei fiind aproape neglijabilă faţă de energia solară captată prin fotosinteză.

2.2. PRINCIPIUL II AL TERMODINAMICII

Principiul II al termodinamicii este o lege generală a naturii care, ca şi principiul I, a rezultat din generalizarea unor concluzii şi rezultate din practică. Problema concretă care a determinat explicitarea acestei legi a fost aceea a transformării căldurii în lucru mecanic, adică a randamentului maşinilor termice.

Încă în 1824, inginerul francez S. C a r n o t a stabilit că randamentul unei maşini termice care efectuează lucru mecanic, datorită transformărilor ciclice de stare ale unui fluid ce trece de la o temperatură mai ridicată T_1 la una mai scăzută T_2, nu depinde de natura fluidului ci numai de cele două temperaturi T_1 şi T_2. El a arătat că acest randament este întotdeauna mai mic decît *1*, adică nu se poate ca toată cantitatea de căldură preluată de la un izvor cald să fie transformată în lucru mecanic ci în mod necesar o parte din această căldură trece la corpurile înconjurătoare.

Deci printr-o transformare ciclică lucrul mecanic poate fi transformat în întregime în căldură, dar o cantitate de căldură nu poate fi transformată integral în lucru. Această neechivalenţă determină un sens unic de desfăşurare a tuturor proceselor naturale. Astfel, toate procesele spontane dintr-un sistem izolat decurg în sensul scăderii lucrului pe care acest sistem l-ar putea efectua. Considerînd cazul ideal al unor procese ce pot decurge atît într-un sens cît şi în sensul opus (procese numite „reversibile") capacitatea unui sistem de a efectua lucru printr-un astfel de proces rămîne constantă.

Sintetizînd cele de mai sus, putem spune că atunci cînd în cursul unei transformări un sistem efectuează lucru mecanic micşorîndu-şi energia sa internă cu o cantitate ΔU, lucrul efectuat $-\Delta L$ este întotdeauna mai mic decît ΔU, deoarece o parte din energia internă trece în căldură. Acea parte din energia internă care este „degradată" la căldură, ΔQ, este produsul dintre temperatura absolută T a sistemului şi variaţia pozitivă ΔS a unei mărimi S caracteristică pentru fiecare stare a sistemului.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel principiul II al termodinamicii postulează existența unui parametru S numit *entropie* caracteristic pentru fiecare stare a oricărui sistem. În cursul oricărui proces real ce are loc într-un sistem *izolat* variația acestui parametru de stare este pozitivă : $\Delta S \geqslant 0$ deci entropia oricărui sistem izolat crește în timp. În plus de aceasta, principiul II mai postulează că numai o parte : $\Delta U - T \cdot \Delta S$ din variația energiei interne ΔU a unui sistem poate fi transformată în lucru $(-\Delta L)$, cantitatea : $T \cdot \Delta S \geqslant 0$ degradîndu-se în mod ireversibil în căldură.

Acea parte din energia unui sistem care poate fi transformată în lucru se numește energia liberă a sistemului și se notează cu F. Din cele de mai sus rezultă că : $F = U - T \cdot S$.

În mod practic, variația energiei interne a unui sistem, în cursul unei anumite transformări, poate fi determinată prin măsurători calorimetrice, prin intermediul căldurii degajate în exterior de acel sistem. Pe baza principiului I al termodinamicii se poate scrie că variația ΔU a energiei interne a unui sistem constă din următorii termeni :

a) variația energiei interne asociată cu mișcările moleculare dezordonate, reprezentînd schimbul de căldură ΔQ cu exteriorul ;

b) variația energiei interne asociată cu mișcări ordonate la scară macroscopică, reprezentînd variații de volum contra unei presiuni externe, variații de suprafață contra unei tensiuni superficiale, transport de sarcină electrică într-o diferență de potențial etc. Toate acestea reprezintă schimbul de lucru (sau travaliu) ΔL al sistemului cu exteriorul.

Atît ΔQ cît și ΔL sînt pozitive cînd sînt absorbite de sistem, deci lucrul efectuat va fi negativ. Putem deci scrie : $\Delta U = \Delta Q \quad - \quad \Delta L.$

(absorbit) (efectuat)

Considerînd numai lucrul mecanic datorită variației de volum :

$$\Delta U = \Delta Q - p \cdot \Delta V, \qquad \text{sau :} \qquad \Delta Q = \Delta U + p \cdot \Delta V$$

Pentru procesele izocore, așa cum sînt de exemplu reacțiile chimice într-o bombă calorimetrică perfect închisă : $\Delta V = 0$ și $\Delta U = \Delta Q_V$, deci putem măsura variația energiei interne (ΔU) pe baza *efectului termic izocor* (ΔQ_V).

Avînd loc în atmosferă liberă, procesele din sistemele biologice sînt izobare. În acest caz este practic ca, în locul energiei interne U, să se introducă mărimea numită *entalpie*, definită ca : $H = U + pV$. Variația entalpiei este :

$\Delta H = \Delta U + p \cdot \Delta V + V \cdot \Delta p = \Delta Q + V \cdot \Delta p$, iar în condiții izobare : $\Delta H = \Delta Q_p$ deci *efectul termic izobar* (ΔQ_p) exprimă variația entalpiei sistemului.

Variația de entalpie prin arderea izobară a diferitelor substrate biochimice este practic aceeași pentru aminoacizi și hidrații de carbon, dar este aproximativ triplă pentru lipide, ceea ce explică funcția de rezerve energetice pe care o au grăsimile în organism. Astfel :

	Glicocol	Glucoză	Tripalmitină	
ΔH :	3,12	3,74	9,30	kcal/g

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a exprima acea parte din energia internă a unui sistem ce poate fi transformată în lucru la presiune constantă, se introduce noţiunea de *entalpie liberă*: $G = H - T \cdot S$. Întrucît procesele biologice au loc în condiţii izobare, posibilitatea obţinerii printr-un anumit proces a unei forme oarecare de lucru (mecanic, electric etc.) este exprimată prin variaţia entalpiei libere ΔG în cursul respectivului proces.

Principiul II al termodinamicii afirmă că prin orice proces ce are loc într-un sistem izolat, energia sa liberă F scade, iar entropia sa S creşte. Dacă avem a face cu un proces cvasistatic (sau reversibil) prin care cantitatea de căldură a sistemului a crescut cu dQ la o temperatură T, atunci entropia sa a crescut cu: $dS = \frac{dQ_{rev}}{T}$. În cazul proceselor nestatice sau ireversibile variaţia entropiei sistemului este mai mare decît raportul dintre căldura primită şi temperatura sa: $dS > \frac{dQ_{trev}}{T}$ deoarece prin astfel de procese este degradată în căldură şi o parte din energia liberă a sistemului. În figura 2 sînt schematizate principalele fluxuri de energie liberă în biosferă.

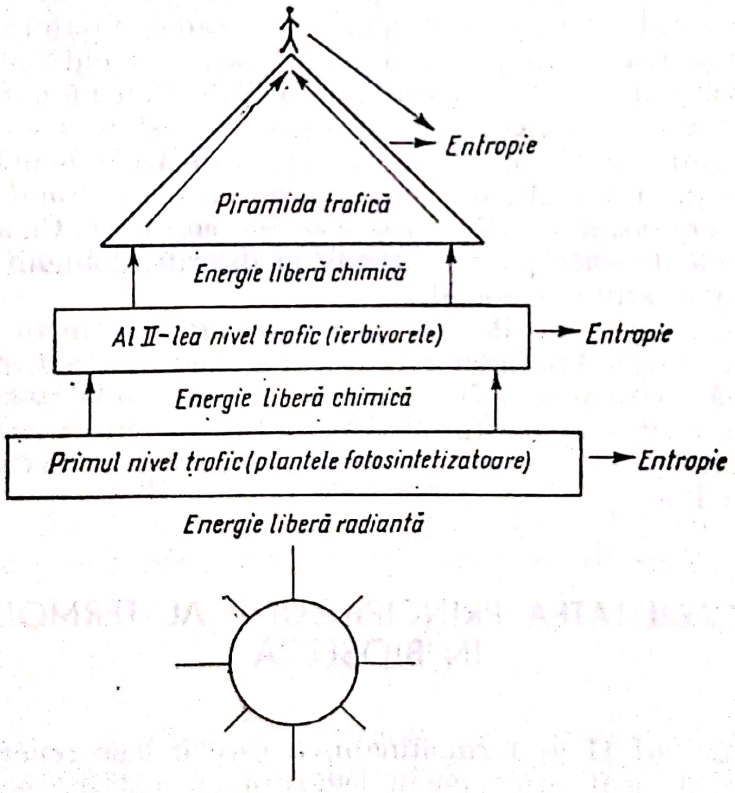


Fig. 2 (modificată după H. Morowitz): Reprezentare foarte schematizată a fluxurilor de energie liberă în biosferă. Aceste fluxuri constau în principal din energia liberă stocată în legăturile chimice ale substanţelor ce constituie alimente pentru diferitele organisme, de aceea fluxurile de energie liberă sînt corelate cu ierarhizarea nivelurilor trofice pe care se găsesc aceste organisme. În toate etapele de utilizare a energiei libere, o parte din aceasta este degradată producîndu-se entropie. Soarele a fost reprezentat în partea de jos a acestei scheme, pentru a sugera faptul că întreaga biosferă se bazează pe aportul de energie liberă de la această sursă primordială.

Scanned with OKEN Scanner

Accentuăm faptul că afirmaţia : „entropia sistemului creşte în cursul oricărui proces" este valabilă *numai pentru sisteme izolate*, adică pentru sistemele ce nu au nici un fel de schimburi cu exteriorul. Entropia unui sistem deschis poate să şi scadă, cu condiţia ca ea să crească în mediul înconjurător al acestui sistem.

Noţiunea de entropie a fost introdusă în 1865 de către R. Clausius care a definit-o din punct de vedere matematic în genul arătat mai sus. Semnificaţia fizică a acestei noţiuni nu este însă deloc evidentă şi ea a rămas obscură pînă cînd L. Botzmann a legat această noţiune de alcătuirea moleculară a sistemului. El a arătat că, dacă o stare a unui sistem este realizată prin N dispuneri diferite ale microobiectelor (atomi, molecule) care alcătuiesc acel sistem, atunci entropia sistemului în starea respectivă este :

$$S = k \cdot \ln N$$

unde : $k = 1{,}38 \times 10^{-23}\ J/K$ se numeşte constanta lui Boltzmann.

Cînd ordinea internă a unui sistem creşte, între moleculele care îl alcătuiesc vor fi mai multe legături, astfel încît ele se vor putea dispune în mai puţine configuraţii (deci numărul N scade). Conform formulei lui Boltzmann creşterea ordinii înseamnă o scădere a entropiei sistemului. Invers, o dezorganizare a sistemului va permite un număr mai mare de dispuneri ale moleculelor, ceea ce înseamnă o creştere a entropiei.

Astfel, sensul fizic al noţiunii de entropie este acela de măsură a ordinii unui sistem, a gradului său de organizare : cu *cît sistemul este mai bine structurat, mai organizat, cu atît entropia sa este mai mică*. Cu această semnificaţie, noţiunea de entropie a pătruns în diferite domenii ale stiinţelor naturii şi chiar în ştiinţele sociale.

Rezumînd consideraţiile din acest paragraf reţinem următoarele : Principiul II al termodinamicii este o lege generală a naturii care postulează faptul că toate procesele ce au loc în sistemele izolate decurg în sensul creşterii entropiei acestor sisteme, adică în sensul scăderii gradului lor de organizare şi de asemenea, a capacităţii lor de a efectua lucru (scăderea energiei libere).

2.3. APLICABILITATEA PRINCIPIULUI II AL TERMODINAMICII ÎN BIOSFERĂ

Deşi principiul II al termodinamicii este o lege generală a naturii, mult timp s-au ridicat probleme în legătură cu validitatea sa în cazul sistemelor biologice.

Organismele vii au proprietatea de a creşte şi a se dezvolta prin sintetizarea de macromolecule cu o structură complexă şi ordonată. Din punct de vedere termodinamic, aceasta înseamnă că sistemul devine mai ordonat, deci entropia sa scade. Pe de altă parte, principiul II afirmă că prin orice proces natural, entropia sistemului creşte. Contradicţia este însă numai aparentă, deoarece, aşa cum am accentuat anterior, entropia

Scanned with OKEN Scanner

crește întotdeauna numai în cazul sistemelor izolate care nu au schimburi nici de substanță nici de energie cu exteriorul. Organismele vii sînt însă sisteme deschise, a căror existență nu poate fi concepută fără un permanent schimb de substanțe și de energie cu exteriorul.

Faptul că entropia unui organism poate să scadă în timp nu contrazice principiul II deoarece concomitent are loc o creștere a entropiei mediului exterior, astfel încît în ansamblu se realizează o creștere a entropiei. Organismele vii heterotrofe iau din mediu ca alimente substanțe organice macromoleculare cu entropie scăzută și excretă produșii de dezasimilație care sînt substanțe micromoleculare cu entropie mai ridicată. De asemenea, este eliminată acea parte din energia eliberată prin respirație care este degradată în mod ireversibil la căldură. Pe baza principiului II se poate prevedea că, cu cît vor fi mai intense procesele metabolice ce au loc într-un organism, cu atît va fi mai mare și cantitatea de căldură degajată. Măsurătorile calorimetrice au arătat într-adevăr o degajare sporită de căldură în stările caracterizate de un metabolism intens (perioada embrionară și cea de creștere din viața organismelor, perioadele de refacere după o agresiune externă). O degajare mai intensă de căldură va fi și în acele stări patologice în care nu mai este un cuplaj normal între anabolism și catabolism, și deci randamentul conversiilor de energie este scăzut. Astfel sînt stările de hipertiroidie în care abundența hormonului tiroxină determină o scădere a randamentului respirației și deci un consum crescut de O_2 și o degajare sporită de căldură. Pe baza acestor constatări, măsurarea metabolismului bazal este un test clinic de investigare a funcției tiroidiene.

2.4. PROCESE REVERSIBILE ȘI IREVERSIBILE

Legile ce rezultă din principiul II al termodinamicii se exprimă sub formă de egalități numai în cazul stărilor de echilibru sau a proceselor reversibile. Acestea sînt procese în cursul cărora parametrii sistemului variază indefinit de lent astfel încît sistemul să poată fi considerat permanent într-o stare de echilibru. În cazul proceselor nestatice sau ireversibile, principiul II exprimă doar faptul că desfășurarea lor are loc în sensul creșterii entropiei, indicînd astfel prin inegalitatea :

$$dS \geqslant \frac{dQ}{T}$$

numai sensul de desfășurare a respectivului proces. În plus de aceasta mărimile importante în termodinamică (temperatura, densitatea, presiunea, compoziția) ca și funcțiile ce rezultă din principiul II (entropia, energia liberă, entalpia liberă) sînt greu de definit în cursul desfășurării unui proces ireversibil.

Imposibilitatea de a trata în mod cantitativ procesele ireversibile afectează cu atît mai mult posibilitățile de aplicare ale termodinamicii clasice, cu cît toate procesele reale sînt ireversibile. Procesul reversibil cvasistatic este numai o noțiune ideală. A fost necesară astfel o extindere

Scanned with OKEN Scanner

a termodinamicii clasice pentru a îngloba și procesele ireversibile. Organismele vii sînt sisteme deschise în care au loc permanente schimburi cu exteriorul, iar aceste „curgeri" sau „fluxuri" sînt în mod esențial procese ireversibile. Aceasta face ca pentru aplicarea corectă la studiul proceselor ce au loc în sistemele biologice, să fie adecvată numai termodinamica proceselor ireversibile.

După cum am văzut, principiul II al termodinamicii postulează că, dacă într-un proces elementar un sistem schimbă cu exteriorul cantitatea de căldură dQ atunci :

$$\frac{dQ}{T} \leqslant dS$$

Rezultă că se poate defini o cantitate de căldură „necompensată", $\overline{dQ}$, astfel încît :

$$\frac{dQ}{T} + \frac{\overline{dQ}}{T} = dS\,; \qquad \overline{dQ} \geqslant 0$$

Se vede că în expresia variației entropiei au apărut doi termeni : $d_eS = dQ/T$ — acea parte din variația entropiei care este legată de schimbul de căldură cu mediul exterior ;
$d_iS = \overline{dQ}/T$ — acea parte din variația entropiei datorată ireversibilității procesului. Într-adevăr, pentru procesele reversibile, principiul II afirmă :

$$\frac{dQ}{T} = dS \qquad \text{deci : } d_iS = 0$$

iar pentru procese ireversibile :

$$\frac{dQ}{T} < dS \qquad \text{deci : } d_iS > 0$$

În procesele reversibile variația entropiei sistemului este egală cu entropia schimbată cu mediul exterior : $dS = d_eS$. În procesele ireversibile, la variația entropiei sistemului contribuie atît schimbul de entropie cu exteriorul cît și o creștere de entropie, $d_iS > 0$, reprezentînd producerea de entropie în sistem, datorită ireversibilității proceselor ce au loc în el.

2.5. CUPLAJUL ÎNTRE DIFERITE PROCESE

Termodinamica proceselor ireversibile generalizează principiul II postulînd faptul că relația : $dS = d_iS + d_eS$ se aplică nu numai unui sistem în ansamblu, ci și oricărui domeniu al sistemului arbitrar de mic. Această „formulare locală" a principiului II are ca semnificație fizică aceea că desfășurarea unui proces ireversibil într-un loc dat este totdeauna legată de producerea de entropie chiar în acel loc. Deci în orice domeniu arbitrar

Scanned with OKEN Scanner

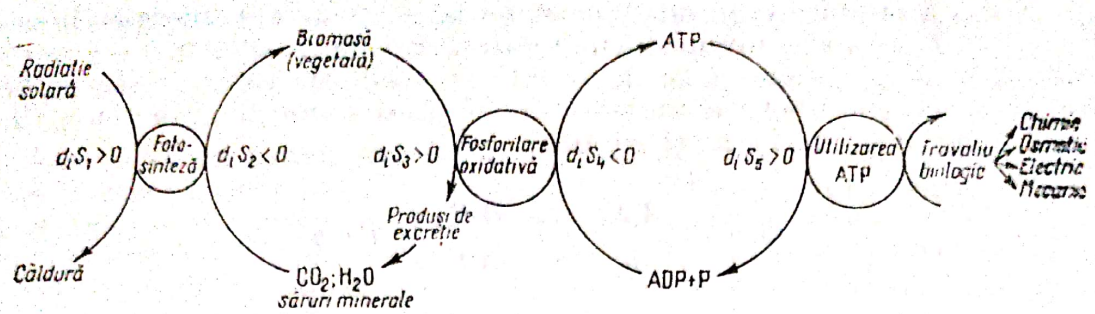


Fig. 3 Principalele etape de cuplaj între procesele „producătoare" și „consumatoare" de entropie în sistemele biologice. Sensul ascendent al săgeților semnifică o creștere a energiei libere, deci o scădere a entropiei, iar sensul descendent — invers.

de mic al sistemului, în care se petrec procese ireversibile, are loc o producere de entropie exprimată de variația pozitivă: $d_iS > 0$.

În acord cu această formulare rămîne însă posibilitatea ca într-un același domeniu să se desfășoare două (sau mai multe) procese din care unul poate produce o scădere a entropiei sistemului ($d_iS^{(1)} < 0$) cu condiția ca prin al doilea proces să se producă entropie: $d_iS^{(2)} > 0$ și astfel încît în ansamblu să fie o producție pozitivă de entropie:

$$d_iS^{(1)} + d_iS^{(2)} > 0$$

Procesul ireversibil producător de entropie se numește proces *cuplant*, iar procesele însoțite de o scădere a entropiei, care decurg pe seama lui, se numesc procese *cuplate*.

Pentru biologie procesele cuplate și cuplante au o deosebită semnificație. Existența lor permite să înțelegem posibilitatea fenomenelor biologice și biochimice ce se desfășoară în sens opus tendinței „entropice" de atingere a stării de echilibru termodinamic. Din punct de vedere al termodinamicii clasice, organismele vii sînt sisteme instabile a căror existență, și cu atît mai mult dezvoltare și creștere, însoțită de o continuă ordonare, apar drept un fenomen inexplicabil. Termodinamica proceselor ireversibile a depășit această dificultate. Toate procesele în legătură cu creșterea organismului, cu producerea unor substanțe termodinamic instabile, sînt procese cuplate care absorb entropie și se desfășoară pe seama reacțiilor de ardere avînd sursa de entropie pozitivă. Din acest punct de vedere, se poate spune că viața reprezintă cuplajul dintre catabolism ca proces cuplant și anabolism ca proces cuplat (fig. 3).

2. 6. DISIPAREA DE ENERGIE LIBERĂ ȘI PRODUCEREA DE ENTROPIE

Intensitatea producerii de entropie în unitatea de timp pe unitatea de volum din sistemul considerat: $\sigma = d_iS/dt$ se numește *sursă de entropie* și ea exprimă direct viteza producerii de entropie în sistem datorită proceselor ireversibile ce au loc în el. Este evident că întotdeauna: $\sigma \geqslant 0$.

Scanned with OKEN Scanner

Această producere de entropie duce la o scădere a energiei libere: $F = U - T.\ S$ a sistemului tocmai datorită respectivelor procese ireversibile prin care aceasta este degradată în căldură. Intensitatea acestei disipări a energiei libere pe unitatea de volum se numește „funcția de disipare" a lui R a y l e i g h și ea este:

$$\Phi = -\frac{\mathrm{d}_i F}{\mathrm{d}t} = T \cdot \frac{\mathrm{d}_i S}{\mathrm{d}t} = T \cdot \sigma$$

Orice proces ireversibil constă din trecerea fie a unei cantități de substanță, fie de căldură, fie de electricitate de la o regiune la alta a unui sistem, deci constă din fluxurile de componenți: J_1, J_2 . . ., de căldură J_q, de electricitate, J, reprezentînd variația în unitatea de timp respectiv a concentrațiilor, a cantității de căldură și de electricitate din unitatea de volum a sistemului considerat.

Aceste curgeri sau fluxuri sînt determinate de existența în sistem a unor gradienți (diferențe) de concentrații, de temperatură și potențial electric între diferitele regiuni ale sale. Acești gradienți, care sînt cauza fluxurilor, se numesc în general „forțe termodinamice" și se notează cu X_1, X_2, . . . În plus de fluxurile și forțele menționate mai sus, un alt fel de procese ireversibile sînt reacțiile chimice. În acest caz fluxul este chiar viteza reacției chimice, iar cauza care îl determină (forța termodinamică) este afinitatea reacției chimice.

Se demonstrează că intensitatea producerii de entropie este reprezentată printr-o sumă de produse ale fluxurilor și forțelor conjugate:

$$\sigma = \sum_{i=1}^{n} J_i \cdot X_i$$

Astfel, dacă într-un sistem avem un flux al unei substanțe A, notat cu J_A, produs de un gradient de concentrație al acestei substanțe, exprimat prin forța X_A și un flux de căldură notat cu J_q produs de un gradient de temperatură exprimat prin forța termică X_q atunci sursa de entropie în sistem va fi:

$$\sigma = J_A \cdot X_A + J_q \cdot X_q$$

2.7. STĂRI STAȚIONARE

În paragraful anterior am arătat că prin „forță termodinamică" sau „forță generalizată" se înțelege cauza care produce un anumit flux între două regiuni ale sistemului considerat. Această cauză este diferența (gradientul) între valorile unui anumit parametru intensiv (concentrație, temperatură, potențial electric, presiune) în cele două regiuni ale sistemului. Existența unui astfel de gradient, deci a unei forțe termodinamice, determină fluxul corespunzător care va tinde să anuleze cauza (forța) care l-a produs. Astfel, cînd între două regiuni ale unei soluții este o diferență

Scanned with OKEN Scanner

de concentrație, se produce un flux de difuzie a substanței respective de la regiunea cu concentrație mai mare către cea cu concentrație mai mică pînă cînd concentrațiile în cele două regiuni se egalizează și deci forța de difuzie dispare.

Cînd într-un sistem sînt la un moment dat mai multe astfel de forțe și sistemul este lăsat să evolueze de la sine, fără vreo intervenție din exterior, în el se vor produce fluxurile corespunzătoare ce vor avea loc pînă cînd toate forțele X din sistem vor deveni nule. Aceasta este starea de echilibru termodinamic în care, încetînd toate procesele din sistem, a încetat și producerea de entropie ($\sigma=0$), iar entropia S a sistemului are valoarea maximă.

Cînd sistemul nu este lăsat să evolueze de la sine ci, prin intervenția unor cauze externe, anumite forțe din sistem sînt menținute la valori constante: $X_1^0; X_2^0; \ldots; X_q^0$, atunci se vor produce fluxurile corespunzătoare: $J_1; J_2; \ldots; J_q$ și odată cu ele și fluxurile cuplate: $J_{q+1}; \ldots; J_n$. Aceste fluxuri vor acționa în sensul scăderii forțelor care le produc și deci a scăderii sursei de entropie (σ). Deoarece anumite forțe sînt menținute la valori constante, sistemul nu va putea ajunge în starea de echilibru, deci σ nu va avea valoarea 0, însă ea va atinge valoarea minimă posibilă în condițiile respective. Starea în care producerea de entropie are valoarea minimă se numește *stare staționară*, deoarece toate caracteristicile sistemului sînt constante în timp. Fluxurile: $J_1; J_2; \ldots; J_q$ conjugate cu forțele menținute constante sînt și ele constante, iar celelalte fluxuri devin nule în starea staționară.

La fel ca și ceilalți parametri ai sistemului și entropia sa S este constantă în starea staționară, deci:

$$\frac{dS^0}{dt} = 0, \qquad \text{adică:} \quad \frac{d_e S^0}{dt} = -\frac{d_i S^0}{dt}$$

Din acest rezultat decurg două concluzii importante:

a) un sistem aflat în stare staționară elimină în exterior toată entropia produsă datorită proceselor ireversibile ce au loc în el;

b) într-un sistem izolat, neexistînd schimburi cu exteriorul: $d S = 0$ deci și: $d_i S = 0$ adică nu se ajunge la o stare staționară ci la o stare de *echilibru* termodinamic.

Stările staționare au proprietatea de a fi *stabile*. Atunci cînd într-un sistem aflat în stare staționară se produce o perturbație care însă nu modifică forțele menținute constante, în sistem se va produce un flux care are loc pînă cînd perturbația a fost anulată și sistemul a revenit la starea staționară anterioară.

Noțiunea termodinamică de stare staționară este foarte importantă pentru înțelegerea evoluției în timp a stării sistemelor biologice. Dezvoltarea fiecărui organism se produce sub acțiunea anumitor cauze fizico-chimice externe. Valorile acestora se modifică brusc la naștere, rămînînd apoi practic constante. Astfel, organismul poate fi considerat un sistem pentru care unele forțe termodinamice sînt menținute constante. Ritmul proceselor ireversibile ce au loc în el scade pe măsură ce organismul se

Scanned with OKEN Scanner

maturizează atingîndu-se o stare aproximativ staţionară pentru organismul matur.

Această staţionaritate a proceselor ireversibile din organismul matur explică stabilitatea acestuia, rezistenţa lui faţă de diferiţi agenţi din mediul extern, pe baza proprietăţii stărilor staţionare de a se regenera în urma acţiunii unor perturbaţii externe, cu condiţia ca aceste perturbaţii să nu modifice parametrii esenţiali ai stării sistemului.

2.8. ECUAŢIILE FENOMENOLOGICE LINIARE

În paragraful 5 ne-am ocupat de procesele cuplate, arătînd că unele procese pot decurge în sens opus tendinţei lor naturale pe baza cuplării lor cu alte procese, adică a „antrenării" lor de către acestea. Pentru a analiza concret mecanismul unor astfel de procese, ne vom referi pe scurt la termodifuzie.

Cînd într-o soluţie există un gradient de temperatură, forţa termică X_q va determina un flux de energie (căldură) J_q. Această energie este energia de translaţie, rotaţie etc. a moleculelor din lichid, deci transportul de energie atrage după sine transportul însuşi al moleculelor care sînt purtătorii acestei energii. Deci forţa X_q nu a produs numai fluxul J_q, conjugat cu ea, ci a antrenat şi alte fluxuri cuplate dintre care vom considera numai un flux de difuzie J_i. Deosebirea între aceste fluxuri este aceea că în timp ce J_q tinde să egaleze temperaturile apropiind deci sistemul de starea de echilibru, fluxul J_1 va face ca în soluţia iniţial omogenă să apară un gradient de concentraţie, deci o nouă forţă X_1 care îndepărtează sistemul de starea de echilibru. Gradientul de concentraţie astfel apărut va determina un flux de substanţă J_1' care tinde să reducă la zero forţa X_1. Fluxul J_q' va antrena şi un flux J_q' opus sensului lui J_q' care deci va frîna dispariţia forţei primare X_q.

Această scurtă analiză a mecanismului proceselor ireversibile ne arată că fiecare flux poate fi în principiu produs de orice forţă fie ca flux conjugat, fie cuplat. Deci în general fiecare flux J_i este funcţie de toate forţele din sistem:

$$J_i = f(X_1, X_2, \ldots, X_n) \qquad (i = 1, 2, \ldots, n)$$

Mai multe legi experimentale ale unor fenomene de transport cum ar fi: legea difuziei (F i c k), legea transportului de energie (F o u r i e r), legea transportului de sarcină electrică (O h m) arată că fluxurile depind liniar de forţele care le produc, pentru valori nu prea mari ale acestor forţe. Generalizîndu-se aceste constatări experimentale se admite o dependenţă liniară între toate fluxurile şi forţele din sistem, adică: $J_1 = L_{11}X_1 + L_{12}X_2 + \ldots + L_{1n}X_n$

$$J_n = L_{n1}X_1 + L_{n2}X_2 + \ldots + L_{nn}X_n$$

toţi coeficienţii L_{ik} nedepinzînd de forţele X_i. Ei se numesc *coeficienţi fenomenologici*, iar ecuaţiile de mai sus, ecuaţii fenomenologice liniare. Ele exprimă matematic fenomenele de cuplaj. Se vede că:

$$L_{ik} = \left(\frac{\partial J_i}{\partial X_k}\right) X_{l \neq k}$$

reprezintă raportul dintre variaţia unui flux pentru o variaţie de o unitate a unei forţe din sistem, cînd celelalte forţe sînt constante. Deci semnificaţia fizică a coeficienţilor fenomenologici este aceea a unor permeabilităţi sau conductanţe generalizate.

Ecuaţiile fenomenologice pot fi scrise şi sub forma:

$$J_i = \sum_{k=1}^{n} L_{ik}X_k \qquad (i = 1, 2, \ldots, n)$$

Introducînd această exprimare a fluxurilor în formula sursei de entropie:

$$\sigma = \sum_{i=1}^{n} J_i \cdot X_i,$$

Scanned with OKEN Scanner

obținem :

$$\sigma = \sum_{i=1}^{n} \sum_{k=1}^{n} L_{ik} X_i X_k = \sum_{i=1}^{n} L_{ii} X_i^2 + \sum_{i \neq k} (L_{ik} + L_{ki}) X_i X_k$$

Algebra demonstrează că condiția : $\sigma \geqslant 0$, exprimăta de principiul II, impune : $L_{ii} > 0$. Avînd în vedere semnificația coeficienților fenomenologici arătată mai sus, aceste condiții exprimă faptul că o creștere a oricărei forțe X_i determină o creștere a fluxului respectiv J_i conjugat cu ea și invers.

Pornind de la unele observații experimentale și de la unele considerații statistice, în 1931 L. Onsager a postulat o relație de simetrie a coeficienților fenomenologici :

$$L_{ik} = L_{ki}$$

pentru orice i și k. Deci :

$$\left(\frac{\partial J_i}{\partial X_k}\right)_{X_{l \neq k}} = \left(\frac{\partial J_k}{\partial X_i}\right)_{X_{l \neq i}}$$

Aceste relații au fost verificate pentru un număr mare de date experimentale dintre cele mai diferite și ele sînt considerate astăzi o lege generală a naturii.

★

După cum s-a mai arătat, ecuațiile fenomenologice descriu cuplajul între diferite procese și, din acest punct de vedere ele prezintă o importanță deosebită, atît principială cît și practică pentru studiul diferitelor fluxuri ce au loc în organismele vii, aceste fluxuri fiind cuplate atît între ele cît și cu metabolismul. Rezultate foarte încurajatoare s-au obținut în descrierea transportului prin membranele biologice, a contracției musculare, a creșterii masice a organismelor etc. În aplicarea concretă a termodinamicii la diferite probleme biofizice trebuie avut însă în vedere specificul fiecărui caz în parte, aceasta impunînd limitări abordării generale. Cîteva astfel de aplicații concrete sînt discutate în capitolul de „Bioenergetică celulară", p. 135.

BIBLIOGRAFIE

K. Guminsky: *Termodinamica proceselor ireversibile.* Ed. Academiei, București, 1964.

A. Katchalsky, P. Curran: *Nonequilibrium Thermodynamics in Biophysics,* Harvard Univ. Press, Cambridge Mass., 1967.

D. Mărgineanu, V. Vasilescu: *Studii Cerc. Fiziologie 15,* 357—375, 1970.

H. J. Morowitz: *Energy Flow in Biology.* Academic Press, New York, 1968.

3.

ELEMENTE DE BIOCIBERNETICĂ ȘI UTILIZAREA CALCULATOARELOR ÎN MEDICINĂ

3.1. LOCUL CIBERNETICII IN RÎNDUL ȘTIINȚELOR

3.1.1. DEFINIȚIA CIBERNETICII

Știința modurilor de recepție, păstrare, transformare și utilizare a informației de către mașini, organisme vii și reuniuni ale lor (K o l m o g o r o v).

Știința comenzii și comunicării la ființe și mașini (W i e n e r).

3.1.2. APARIȚIA ȘI DEZVOLTAREA CIBERNETICII

Conturarea ciberneticii ca știință reprezintă rezultatul eforturilor specialiștilor de formații diverse de a găsi principii generale aplicabile deopotrivă în matematică, electronică și biologie, de a stabili criterii unice de studiere atît a mașinilor cît și a ființelor vii.

Apariția ciberneticii devenise o necesitate în deceniul al V-lea al secolului nostru ca o consecință a progreselor remarcabile în telecomunicații, pe de o parte, și în studiul propagării excitației în sistemele biologice, pe de altă parte.

Două importante lucrări apărute în 1948 au consfințit nașterea acestei noi științe. Este vorba de „Cibernetica sau știința comenzii și comunicării la ființe și mașini" scrisă de N o r b e r t W i e n e r și „Teoria matematică a comunicației" elaborată de C l a u d e S h a n n o n.

3.1.3. PROBLEMATICA CIBERNETICII

Cibernetica studiază probleme aflate în atenția a numeroase alte discipline științifice, dar le abordează dintr-un punct de vedere nou

Obiectul ciberneticii este sistemul cibernetic, adică un sistem material real capabil de a efectua acțiuni determinate și de a suferi efectul unor acțiuni exterioare.

Metoda de gîndire cibernetică se bazează pe:

a) *Abstractizarea sistemului studiat.* Cibernetica face abstracție atît de natura materiaulului din care este alcătuit sistemul cît și de energia necesară funcționării lui. Ceea ce rămîne în urma acestei abstractizări

Scanned with OKEN Scanner

este schema constitutivă (structurală) a sistemului și schema de funcționare (comportamentală) a acestuia :

— Schema structurală a sistemului conține un număr de unități legate între ele, unități denumite de A s h b y „cutii negre" (black-box) deoarece alcătuirea și funcția acestor unități rămîne necunoscută pentru cibernetician.

— Comportamentuli sistemuui reprezintă succesiunea stărilor prin care trece acesta cînd interacționează cu ambianța.

b) *Modelarea sistemului studiat.* Această operație poate fi, într-o primă fază, desenarea schemei sistemului dar poate consta și în construirea unui dispozitiv tehnic ce imită o anumită funcție a sistemului studiat.

Spre deosebire de modelele matematice care se referă la domeniul posibilului logic, modelele cibernetice se limitează la domeniul posibilului practic.

Elementul fundamental urmărit prin abordarea cibernetică a unui sistem este circulația informației prin acel sistem.

Principalele capitole ale ciberneticii sînt :

— teoria informației :

— teoria sistemelor cu reglare automată.

În funcție de sistemul studiat s-au desprins numeroase ramuri ale ciberneticii printre care cibernetica tehnică, economică, medicală, socială etc.

3.1.4. RELAȚIILE CIBERNETICII CU ALTE ȘTIINȚE

Ca grad de generalitate cibernetica este depășită numai de matematică și filozofie. Ea permite astfel integrarea științelor speciale prin cibernetizarea acestora.

Oferind unor discipline propria sa metodă de studiu, cibernetica permite transformarea lor în științe.

Cibernetica are relații strînse cu o altă disciplină înrudită — bionica, disciplină ce are ca obiect aplicarea în tehnică a principiilor de funcționare a sistemelor biologice.

3.2. ELEMENTE DE TEORIA INFORMAȚIEI

3.2.1. EXPERIMENT, EVENIMENT, PROBABILITATE

În cibernetică, prin *experiment* se înțelege evoluția unui sistem către o stare finală.

Evenimentul este realizarea unei asemenea stări finale ca rezultat al experimentului.

Deoarece experimentul se poate solda cu un număr oarecare de evenimente diferite, repetarea de un număr de ori a acelui experiment ne permite să cunoaștem frecvența de apariție a fiecăruia dintre evenimente.

Dacă se raportează frecvența de apariție a unui eveniment la numărul total de repetări ale experimentului și dacă acest număr este foarte mare (tinde spre infinit) se obține *probabilitatea* de realizare a acelui eveniment.

Scanned with OKEN Scanner

3.2.2. INFORMAȚIE

DEFINIȚIE

Formularea unei definiții complete a informației este, dacă nu imposibilă, extrem de dificilă deoarece informația este o noțiune de o extrem de mare generalitate.

Există, din această cauză, un mare număr de definiții ce cuprind un aspect sau altul al noțiunii de informație. Astfel în unele lucrări, informația se definește ca dată inteligibilă de orice natură; în altele, ca formulare ce descrie un element dintr-un sistem structurat oarecare sau ca factor calitativ ce desemnează poziția unui sistem etc.

Obținem informații cînd luăm cunoștință de realizarea unui eveniment de pe urma unui experiment al cărui rezultat nu ne este dinainte cunoscut. Principala proprietate a informației este deci faptul că înlătură o anumită nedeterminare cu privire la rezultatul unui experiment.

NATURA INFORMAȚIEI

Informația nu este nici materie, nici energie, însă, pentru a putea fi transmisă sau recepționată are nevoie de o anumită cantitate de energie, și de un suport material.

Informația leagă între ele părți determinate ale materiei și nu poate exista în lipsa unui eveniment material. Informația este, așadar, o însușire a materiei.

CANTITATE DE INFORMAȚIE

Cantitatea de informație furnizată de producerea unui eveniment i e cu atît mai mare cu cît probabilitatea de realizare p_i a acelui eveniment era mai mică.

Formula prin care se măsoară cantitatea de informație a fost stabilită de Shannon:

$$I_i = \log \frac{1}{p_i} = -\log p_i$$

Unitatea de măsură a cantității de informație este bitul; un bit este cantitatea de informație ce se obține prin producerea unui eveniment de pe urma unui experiment ce poate avea numai două rezultate egal probabile $\left(p_i = \frac{1}{2}\right)$

$$I = \log_2 2 = 1 \text{ bit}$$

SEMNIFICAȚIA ȘI VALOAREA UTILĂ A INFORMAȚIEI

Informația există atîta vreme cît există și un receptor care să-i înțeleagă semnificația. În lipsa receptorului ea nu are sens. Valoarea utilă a informației depinde de receptor care poate rămîne indiferent sau poate reacționa după cum o cere programul său de comportament.

Scanned with OKEN Scanner

3.2.3. ENTROPIA INFORMAȚIONALĂ A UNUI EXPERIMENT

În funcție de gradul său de nedeterminare, un experiment poate să furnizeze o informație medie mai mică sau mai mare.

Repetînd de un număr N de ori experimentul și notînd cu n_1, n_2,... de cîte ori s-a produs evenimentul 1, 2,..., obținem informația medie (I_m)

$$I_m = \frac{n_1 I_1 + n_2 I_2 \ldots + n_n I_n}{N}$$

$$I_m = \frac{n_1}{N} I_1 + \frac{n_2}{N} I_2 + \ldots + \frac{n_n}{N} I_n$$

Dacă N este foarte mare, $\frac{n_i}{N}$ este probabilitatea de apariție a evenimentului $i(p_i)$,

Deoarece $I_i = -\log p_i$ obținem :

$$I_m = -p_1 \log p_1 - p_2 \log p_2 - \ldots - p_n \log p_n \quad \text{sau}$$

$$I_m = -\sum_{i=1}^{n} p_i \log p_i$$

Semnul negativ dinaintea sumei face ca valoarea informației medii să fie pozitivă deoarece log p_i (adică al unui număr subunitar) este întotdeauna negativ.

Compararea formulei informației medii cu cea a entropiei termodinamice dată de B o l t z m a n n :

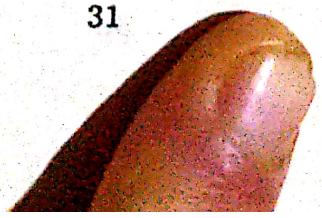
$$S = -\mathrm{k} \sum_{i=1}^{n} p_i \log p_i,$$

în care i = stările posibile în care se poate afla un sistem termodinamic, justifică denumirea de entropie informațională dată de S h a n n o n informației medii.

Între entropia informațională și cea termodinamică există însă relații mult mai adînci. O modalitate de a înțelege aceste relații este analiza cunoscutului paradox al lui M a x w e l l : se introduc două volume de gaz la temperaturi diferite în două compartimente care comunică unul cu celălalt printr-un orificiu.

În urma difuziei, temperatura în cele două compartimente se va egaliza, căci moleculele rapide din compartimentul cald vor trece în compartimentul rece, în timp ce moleculele mai lente din compartimentul rece vor difuza în cel cald pînă la deplina omogenizare a compoziției celor două volume în ceea ce privește viteza moleculelor.

Inițial sistemul avea o entropie mică; în timp, el a evoluat către starea de entropie maximă.



Scanned with OKEN Scanner

Maxwell a imaginat o ușiță care funcționa fără frecare și putea închide sau deschide orificiul, fiind acționată de o ființă microscopică de asemenea imaginară numită demon. Manipularea ușii nu cere, deci, consum de lucru mecanic.

Egalizarea temperaturilor înseamnă că viteza medie a moleculelor e egală în cele două compartimente. Cu toate acestea, în fiecare compartiment vor exista molecule cu viteze mai mici sau mai mari decît viteza medie, majoritatea, însă, avînd viteze apropiate de viteza medie.

Maxwell presupune acum că demonul reglementează trecerea moleculelor dintr-un compartiment în altul după următoarea regulă: lasă să treacă din compartimentul I în II numai moleculele cu viteze mai mari decît media și din II în I numai moleculele cu viteze mai mici decît media.

Se produce, treptat, o separare a moleculelor: în compartimentul I vor fi molecule cu viteze mici, în compartimentul II, molecule cu viteze mari. Temperatura compartimentului I va scade, iar cea în compartimentul II va crește.

Entropia sistemului alcătuit din cele două compartimente comunicante va scădea, sistemul va trece de la o stare mai probabilă la una mai puțin probabilă, fără a se consuma energie pentru aceasta, portița funcționînd fără frecare.

Ceea ce posedă demonul este numai informația cu ajutorul căreia distinge moleculele cu viteze mari de cele cu viteze mici.

Așadar informația demonului se transformă în entropie negativă, așa-numita negentropie care duce la scăderea entropiei termodinamice a sistemului.

Apare, deci, justificată denumirea informației medii ca entropie informațională.

Posedînd informația, demonul poate micșora entropia unui sistem termodinamic.

O ființă rațională ce posedă informație poate face același lucru în procesul de creație.

Din formula informației medii rezultă că cea mai mare valoare a acesteia se înregistrează pentru experimente cu rezultate egal probabile.

$$I_m = H \text{ (entropie informațională)} = -\sum_{i=1}^{k} p_i \log p_i$$

$$H = -\sum_{i=1}^{k} \frac{1}{k} = \log \frac{1}{k} = \log k$$

Dacă evenimentele nu sînt echiprobabile sau dacă succesiunea lor în timp creează anumite legături între ele, entropia informațională a experimentului va fi mai mică.

Diferența între entropia informațională maximă și cea reală a unui experiment este redondanța acelui experiment.

Noțiunea de redondanță se utilizează mai frecvent legat de operațiile de transmitere a informației, cînd se folosește un surplus de simboluri în raport cu strictul necesar al semnificației informației.

Crește astfel probabilitatea ca informația să fie înțeleasă de receptor, în ciuda perturbațiilor.

Scanned with OKEN Scanner

3.2.4. TRANSMISIA INFORMAȚIEI

SISTEM DE TRANSMITERE A INFORMAȚIEI

După cum s-a arătat anterior informația apare în momentul în care se ia cunoștință de realizarea unui eveniment neprevăzut sau de schema structurală sau comportamentală a unui sistem.

O asemenea informație poate fi utilă unor sisteme vii sau dispozitive tehnice astfel încît apare necesitatea transmiterii informației către acestea.

De cele mai multe ori informația generată de o sursă trebuie transmisă unui destinatar aflat la o anumită distanță.

Transmiterea informației se realizează în cadrul unui sistem de transmitere ale cărui elemente principale sînt următoarele :

a) sursă de informații definită ca ființă, instalație tehnică sau o parte a acestora, care generează informația;

b) destinatar al informației definit ca ființa, instalație tehnică sau o parte a acestora, care urmează să primească informația ;

c) canal de transmitere a informației, care este mediul fizic utilizat pentru transmiterea informației.

Informațiile generate de sursă se grupează în mesaje, definite ca ansamble de idei, imagini sau date care trebuie transmise.

Sursa de informații nu generează mesajul ca atare ci emite niște semnale.

Semnalele sînt mărimi fizice ce reprezintă mesajul și sînt adaptate unor condiții ce depind de canalul folosit.

Schema cibernetică a unui sistem de transmitere a informației este următoarea (fig. 4).

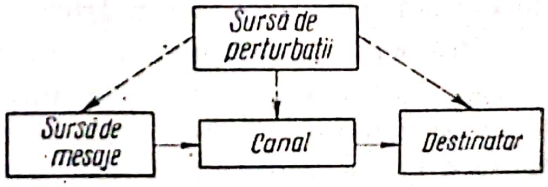


Fig. 4 Reprezentare schematică a unui sistem de transmisie a informației.

În multe cazuri însă transmiterea informației necesită transformarea semnalului emis de sursă într-un alt semnal ce va purta același mesaj dar va avea natură fizică diferită mai bine adaptată canalului utilizat.

În asemenea situații, schema de transmitere a informației devine (fig. 5).

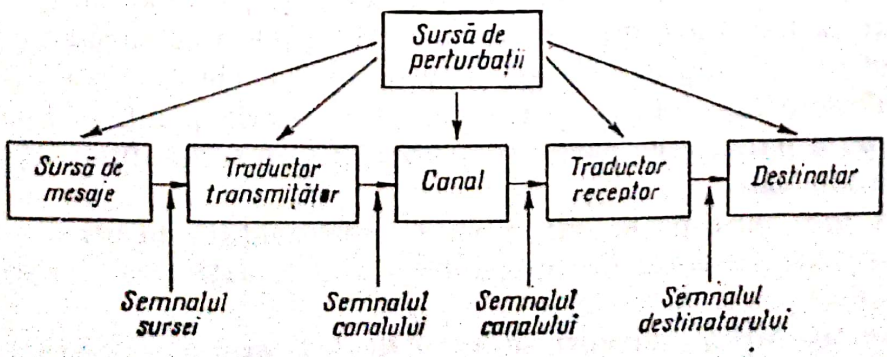


Fig. 5 Schema generală a unui sistem de transmisie a informației.

Scanned with OKEN Scanner

Traductorii transmiţători şi receptori transformă semnalul sursei în semnalul canalului şi pe acesta din urmă în semnal al destinatarului.

PRELUCRAREA SEMNALELOR

Pentru ca o informaţie să poată fi transmisă ea are nevoie de un suport material reprezentat de o mărime fizică oarecare.

Valorile particulare ale acestei mărimi devin semnale ce capătă anumite semnificaţii precise.

Prin aranjarea semnalelor într-o succesiune sau alta ele pot reprezenta diferite mesaje aşa cum literele pot alcătui cuvinte.

Totalitatea semnalelor utilizate de o sursă pentru transmiterea de mesaje reprezintă alfabetul sursei.

În mod similar se poate defini alfabetul canalului ca fiind totalitatea semnalelor ce circulă de-a lungul canalului în vederea transmiterii unui mesaj.

Adeseori canalul unui sistem de transmitere a informaţiei utilizează mai multe tipuri de semnale, fiecare tip de semnale aparţinînd unui alfabet propriu. Se poate spune, aşadar, că informaţia generată de sursă este desprinsă de pe semnalul sursei şi grefată pe o altă mărime fizică — semnalul nr. 1 al canalului, apoi de pe acest semnal pe semnalul nr. 2 al canalului pînă ce în |cele din urmă este grefată pe semnalul destinatarului.

Pentru a se asigura trecerea informaţiei de la un semnal la altul este necesară prelucrarea semnalelor.

Prelucrarea semnalelor comportă 3 operaţii :

a) Codificare — adică stabilirea corespondenţei între alfabetul sursei şi cel al canalului astfel încît, deşi exprimată prin semnale de natură cu totul diferită, informaţia să fie aceeaşi.

b) Traducere — adică transformarea unei mărimi fizice în altă mărime prin intermediul unui traductor.

c) Modulare — construirea semnalelor necesare transmiterii mesajului, prin modificarea unui parametru al mărimii fizice. Există astfel modulare în amplitudine, cînd amplitudinea (intensitatea) mărimii fizice variază în aşa fel încît să poată reda o informaţie, şi modulare în frecvenţă cînd mărimea fizică are un caracter periodic şi ceea ce variază e frecvenţa cu care se succed impulsurile sau alternanţele acelei mărimi.

Dacă semnalele folosite reprezintă informaţia printr-o variaţie continuă, a unui parametru oarecare atunci transmiterea informaţiei se face în sistem analogic.

Dacă însă informaţia sursei va fi reprezentată printr-o succesiune de cifre, atunci sistemul de transmitere a informaţiei va fi cifric sau digital (fig. 6).

Toate operaţiile întreprinse în cadrul transmisiei informaţiei sînt afectate de semnale lipsite de semnificaţie denumite perturbaţii.

Scanned with OKEN Scanner

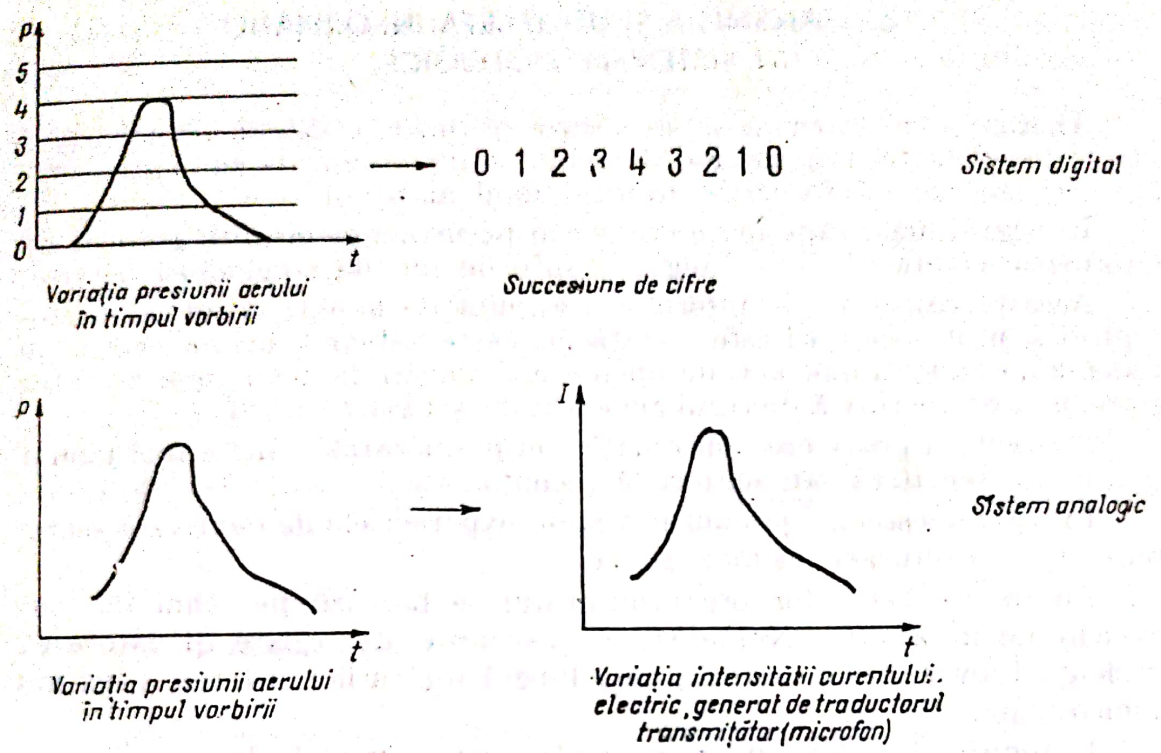


Fig. 6 Sistem digital și analogic de transmisie a informației.

3.2.5. INFORMATICA

Informatica este știința ce se ocupă cu mijloacele de tratare a informației. Ea are două părți principale :

Prima este consacrată studiului activităților intelectuale asociate prelucrării informației începînd cu selecția informațiilor ce urmează a fi transmise, stocate sau utilizate, operațiile de codificare și modulare și terminînd cu programarea marilor mașini electronice de calcul care va primi informația transmisă într-un limbaj simbolic.

Prin limbaj simbolic se înțelege un cod bazat pe un alfabet de semne prin intermediul căruia se introduc date și instrucțiuni în mașinile de calcul.

Există numeroase limbaje simbolice, însă cîteva au o răspîndire mai mare, așa cum sînt limbajul FORTRAN (FORmula TRANslator) și limbajul ALGOL (ALGOrithmic Language).

Capitolul al doilea al informaticii se ocupă cu probleme de tehnica și tehnologia mașinilor de calcul și a subansamblurilor lor (blocuri logice, memorie etc.).

Așadar, cu ajutorul informaticii, o problemă este analizată și redusă la aspectul informațional, transpusă în limbaj simbolic și rezolvată cu ajutorul mașinii electronice de calcul programată în prealabil în vederea acestei operații.

Scanned with OKEN Scanner

3.2.6. TRANSMISIA ŞI UTILIZAREA INFORMAŢIEI IN SISTEMELE BIOLOGICE

Abordarea cibernetică a structurii şi funcţiei sistemelor biologice scoate în evidenţă importanţa deosebită a procesului de circulaţie, utilizare şi stocare a informaţiei în ansamblul materiei vii.

În organismele superioare circulă în permanenţă un flux gigantic de informaţie codificată de-a lungul a sute de mii de conductori nervoşi.

Această cantitate de informaţie primită de la exteroceptori, interoceptori şi proprioceptori este sortată de către sistemul nervos central în vederea declanşării unei acţiuni imediate, a stocării în memorie sau pentru o prelucrare superioară de tipul generalizării şi abstractizării.

Creierul nu poate crea informaţie; el prelucrează şi utilizează numai informaţia senzitivă sau senzorială recepţionată.

În lipsa acesteia, aşa cum dovedesc experienţele de deprivare senzorială apar tulburări psihice grave.

Ansamblul relaţiilor organism-mediu se bazează pe schimbul permanent de informaţii. Numeroasele mecanisme de reglare îşi datorează eficienţa informaţiei ce circulă de-a lungul legăturilor inverse, asigurînd homeostazia.

În figurile 7, 8, 9 şi 10 sînt prezentate cîteva modele de control cibernetic al unor procese biologice.

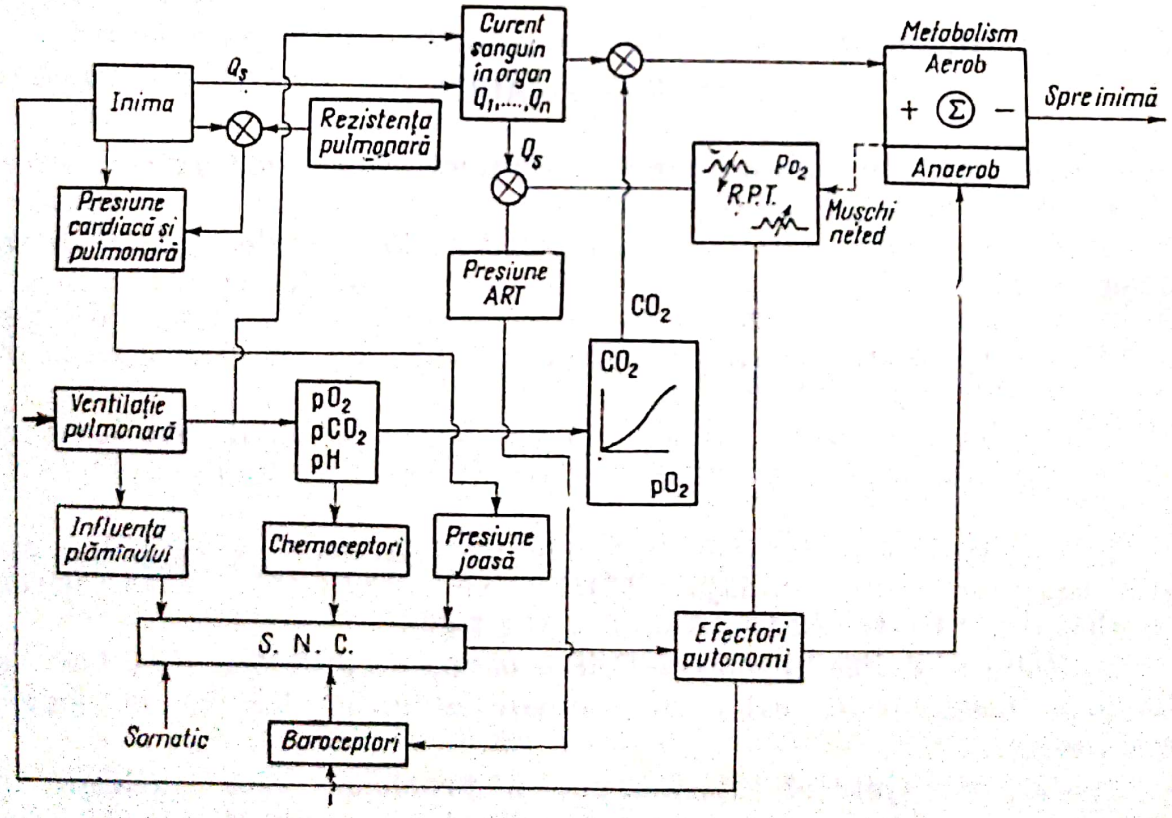


Fig. 7 Schema cibernetică a interrelaţiilor între factori circulatori, respiratori, metabolici şi centrii autonomi nervoşi; se remarcă numeroase mărimi de intrare dirijate către sistemul nervos central şi mărimi de ieşire ce converg către efectori (după P. I. K o r n e r)

Scanned with OKEN Scanner

În sfîrşit, transmiterea caracterelor ereditare prin intermediul macromoleculei de ADN capabile să stocheze uriaşa cantitate de informaţie necesară realizării vastului edificiu biologic reprezintă încă un exemplu care arată rolul important pe care îl joacă informaţia în cadrul materiei vii.

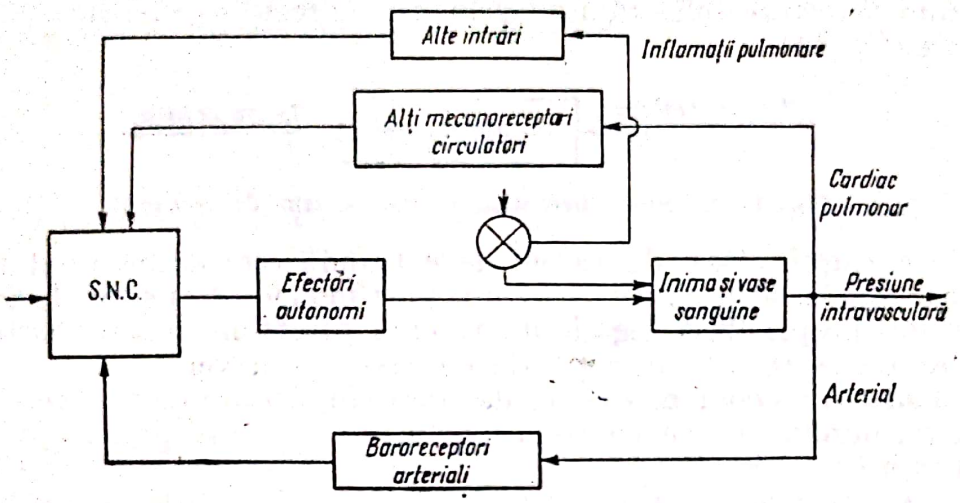


Fig. 8 Schema cibernetică a sistemului de control nervos al circulaţiei sanguine (după P. I. Korner)

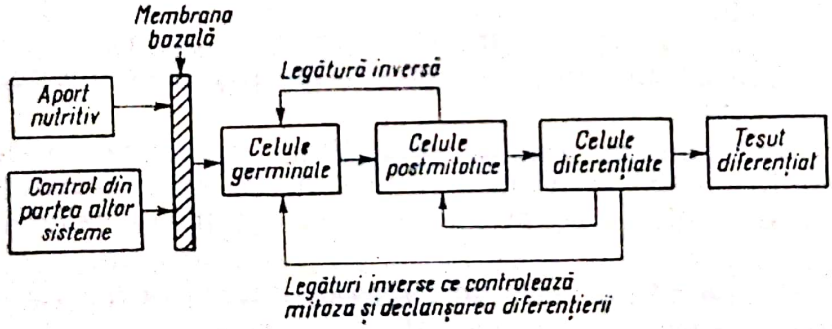


Fig. 9 Controlul cibernetic al diferenţierii celulare în procesul formării ţesuturilor.

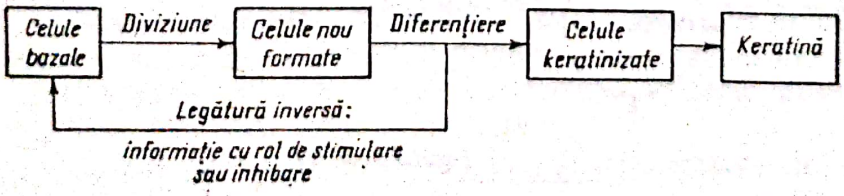


Fig. 10 Controlul cibernetic al procesului de keratinizare la nivelul epidermei.

Scanned with OKEN Scanner

3.3. SISTEME CU REGLARE AUTOMATĂ

3.3.1. SISTEM DE COMANDĂ

Sistemul de comandă reprezintă un ansamblu de elemente în care o mărime de intrare aplicată unui element de execuţie generează o mărime de ieşire (fig. 11).

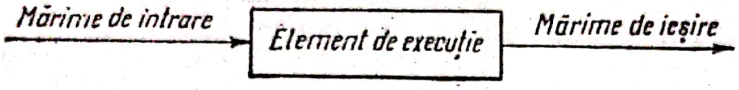


Fig. 11 Schema cibernetică a unui sistem de comandă.

Un exemplu clasic de sistem de comandă este cîrma unui vas; în acest caz mărimea de intrare este poziţia timonei, eleméntul de execuţie este cîrma propriu-zisă legată de timonă printr-un sistem oarecare şi mărimea de ieşire este direcţia de deplasare a navei.

Un sistem de comandă poate lucra cu amplificare de putere şi astfel, cu energii minime se pot controla fenomene în care se pun în joc puteri considerabile.

În afara mărimii principale de intrare, utilă pentru comanda mărimii de ieşire, apar în mod inevitabil mărimi secundare de intrare, numite perturbaţii, care împiedică realizarea corectă a mărimii de ieşire.

3.3.2. SISTEM DE COMANDĂ CU REGLARE AUTOMATĂ

Existenţa perturbaţiilor impune controlul permanent al modului în care se realizează mărimea de ieşire, orice abatere a acesteia trebuind imediat corectată.

Pentru îndeplinirea acestor operaţiuni se adaugă sistemului de comandă un dispozitiv de măsurare a mărimii de ieşire şi un dispozitiv de comparare a mărimii de ieşire reale cu cea optimă în vederea depistării erorilor.

Odată cunoscută abaterea, mărimea de intrare va fi astfel modificată încît mărimea de ieşire să-şi reia valoarea corectă.

Se remarcă faptul că într-un asemenea sistem, informaţia circulă nu numai de la mărimea de intrare către cea de ieşire ci şi invers realizînd astfel o legătură inversă în cadrul sistemului de comandă (fig. 12).

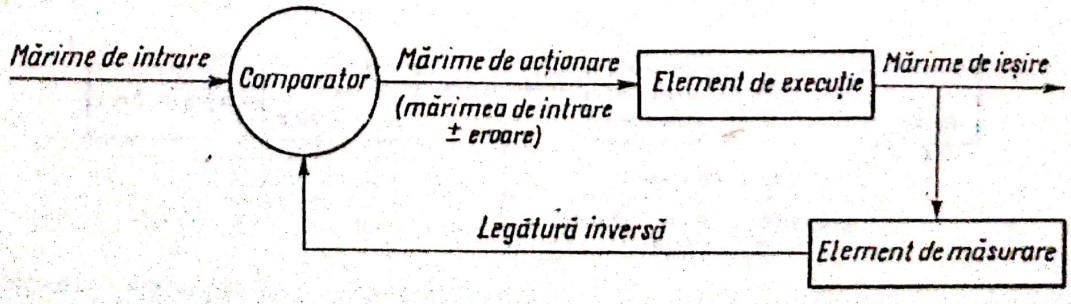


Fig. 12 Schema unui sistem de comandă prevăzut cu legătură inversă negativă (sistem de comandă cu autoreglare).

Scanned with OKEN Scanner

O asemenea legătură inversă poate fi asigurată de om (ex. cîrmaciul unei nave) dar adeseori ea funcţionează fără intervenţia omului în numeroase sisteme de comandă tehnice sau biologice.

Deoarece legătura inversă descrisă mai sus are rolul de a diminua abaterile de la normal ale mărimii de ieşire, ea se numeşte legătură inversă negativă. Un sistem de comandă prevăzut cu legătură inversă negativă poartă numele de sistem cu reglare automată.

3.3.3. LEGĂTURA INVERSĂ

Legătura inversă poate fi definită fie ca circulaţia informaţiei de la mărimea de ieşire către cea de intrare în cadrul unui sistem de comandă, fie ca totalitatea elementelor materiale ce asigură această circulaţie. În prima accepţiune ea se mai numeşte şi retroacţiune.

LEGĂTURA INVERSĂ NEGATIVĂ

Prin efectele sale, legătura inversă negativă se opune variaţiei mărimii de ieşire, corectînd-o. Ea generează stabilitate.

Legătura inversă negativă asigură fie constanţa în timp a mărimii de ieşire fie proporţionalitatea ei cu mărimea de intrare. Efectul acestui tip de legătură se obţine după prealabile oscilaţii care, dacă sînt mici, nu afectează stabilitatea sistemului.

Slăbirea legăturii inverse negative duce la amplificarea acestor oscilaţii atît în sistemele tehnice cu autoreglare cît şi în cele biologice.

Păstrarea constantelor biologice, numită homeostazie este principalul cîmp de acţiune a legăturilor inverse negative într-un organism.

LEGĂTURA INVERSĂ POZITIVĂ

Prin efectele sale acest tip de legătură face ca o deviere într-un anumit sens a mărimii de ieşire să nu fie corectată ci, dimpotrivă, accentuată în mod continuu, pînă ce se ajunge într-o stare extremă.

Dacă deviaţia iniţială este o creştere, mărimea de ieşire va ajunge curînd la o valoare maximă posibilă pentru sistemul dat pe care îl va distruge; dacă însă deviaţia iniţială este o scădere de la normal, mărimea de ieşire va ajunge la o valoare minimă (se anulează) provocînd blocarea sistemului.

Rezultă deci că legătura inversă pozitivă generează instabilitate fie ducînd la autodistrugerea explozivă a sistemului, fie la blocarea sa.

Cu toate acestea, în numeroase cazuri stările extreme la care ar trebui să ajungă sistemul sînt evitate ca urmare a două împrejurări ce limitează efectele legăturii inverse pozitive:

a) Apariţia la un moment dat a unei legături negative ce stabilizează sistemul într-o nouă stare de echilibru.

b) Transformarea sistemului într-un alt sistem calitativ diferit în care legătura inversă pozitivă îşi pierde semnificaţia. Are loc o mutaţie.

Scanned with OKEN Scanner

Legătura inversă pozitivă produce evoluția și mutația sistemelor, în timp ce legătura inversă negativă asigură stabilitatea și conservarea noilor caractere dobîndite.

3.4. CALCULATOARE ELECTRONICE ȘI UTILIZAREA LOR ÎN MEDICINĂ

Un calculator electronic este un dispozitiv care poate efectua calcule cu o viteză foarte mare și poate depozita cantități uriașe de informație. Într-o serie de aplicații, anumite detalii din informația depozitată pot fi extrase și comparate cu informația nou primită, tip de activitate numit prelucrarea datelor și utilizat pe scară largă în ultimul timp.

Calitățile deosebite ale calculatoarelor electronice au determinat extinderea utilizării lor în cele mai diverse domenii de activitate, inclusiv în biologie și medicină. De aceea, cunoașterea modului de funcționare a unui calculator prezintă importanță nu numai pentru specialiști, ci și pentru cei ce lucrează în aceste domenii.

Există două clase mari de calculatoare, analogice și digitale. Calculatoarele analogice lucrează cu mărimi ce variază continuu, conformîndu-se unor relații matematice, iar cele digitale lucrează cu cifre, operațiile efectuîndu-se unitate cu unitate. Cel mai frecvent utilizate sînt calculatoarele digitale.

3.4.1. SCHEMA BLOC A UNUI CALCULATOR DIGITAL

Un calculator digital are cinci părți principale — dispozitivul de intrare, memoria, dispozitivul aritmetic, dispozitivul de comandă și dispozitivul de ieșire (fig. 13).

a) Dispozitivul de intrare

Prin intermediul dispozitivului de intrare se introduc în calculator o listă de instrucțiuni, pe care acesta trebuie să le îndeplinească (programul) și setul de date asupra cărora mașina operează. Pentru a fi introduse în calculator, acestea trebuie codificate. Reprezentarea datelor în calcu-

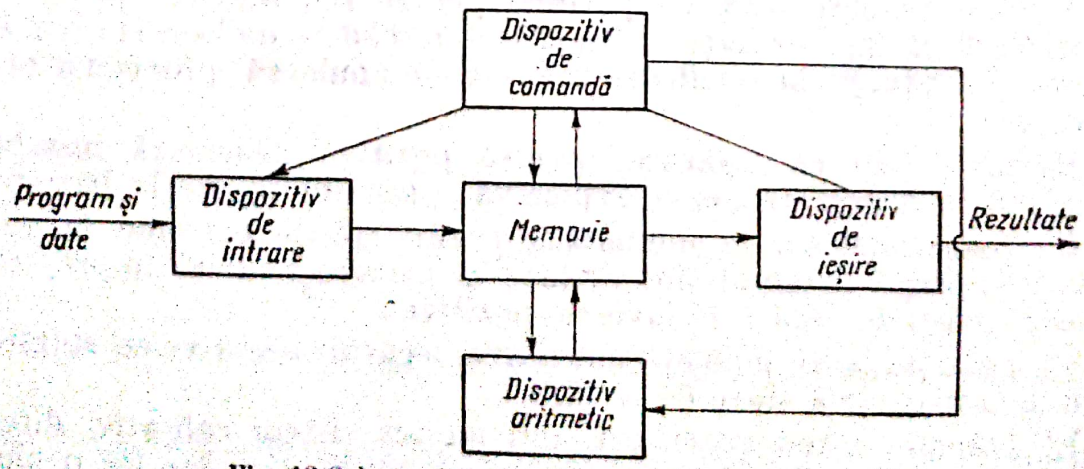


Fig. 13 Schema bloc a unui calculator digital.

Scanned with OKEN Scanner

latorul electronic este electrică sau magnetică. Deoarece cele mai stabile și sigure dispozitive electronice sînt cele cu două stări, pentru reprezentarea aritmetică a numerelor se utilizează sistemul aritmetic binar. Pentru efectuarea operațiilor logice, se utilizează algebra booleană la baza căreia stau operațiile logice fundamentale ale logicii bivalente. Asupra numerelor introduse în mașina de calcul trebuie să se efectueze anumite operații, într-o anumită ordine. Succesiunea acestor operații, în urma cărora se ajunge la rezultatul dorit, se numește algoritm. Lista de instrucțiuni prin care se stabilește ordinea precisă în care se realizează diferitele succesiuni de operații aritmetice sau logice poartă numele de program. Programul și datele se introduc codificat în memoria calculatorului, de unde pot fi utilizate în momentul dorit.

Există mai multe tipuri de dispozitive prin care datele intră în calculator — cartela perforată, banda de hîrtie perforată, banda magnetică, mașina de scris.

b) Memoria

Memoria reprezintă acea parte a calculatorului în care se depozitează informațiile primite din exterior sau rezultate în urma prelucrărilor. Procesul depozitării informației în memorie se numește „scriere". Procesul extragerii informației din memorie se numește „citirea" informației. Memoria poate înmagazina zeci de mii de numere sau „cuvinte" („cuvînt" — un număr de dimensiunea specifică calculatorului, de exemplu 13 unități zecimale). Pentru transferul cuvintelor în calculator, trebuie cunoscută poziția fiecărui cuvînt. Această poziție se numește „adresă". Dispozitivele electronice acționează de fapt asupra adreselor, indiferent de conținutul acestora. Un calculator nu este interesat de valoarea reală a numerelor, ci îndeplinește anumite instrucțiuni de transfer al conținutului unei adrese la altă adresă. O caracteristică importantă a unei memorii este „timpul de acces". Acesta reprezintă intervalul maxim de timp în care poate fi găsită în memorie o anumită informație. Acest timp depinde de tipul de memorie a calculatorului. Deoarece de obicei creșterea vitezei de acces implică creșterea costului mașinii, un calculator posedă două tipuri de memorie — o memorie de dimensiuni mai mici, cu acces rapid și o memorie de dimensiuni mari cu acces mai lent.

Cele mai utilizate dispozitive de memorare sînt cele magnetice. Ele lucrează după principiul magnetofonului, avînd capete magnetice de scriere și citire. Dintre acestea fac parte banda magnetică, cilindrul magnetic și discurile magnetice. Accesul la informația înscrisă pe acestea este posibil prin deplasarea respectivului dispozitiv. Există și sisteme fixe de memorie, alcătuite din numeroase inele de ferită ; sînt memorii de acces rapid.

c) Dispozitivul aritmetic

În acest dispozitiv se efectuează operațiile aritmetice cu numerele introduse în mașină. În acest scop, numerele sînt extrase din memorie și trecute în niște dispozitive numite „registre", care joacă rolul de „memorii active", în sensul că, după efectuarea operației respective rezultatul este scos din registru și transferat în memorie, lăsînd locul liber pentru a permite intrarea altor numere.

Scanned with OKEN Scanner

d) Dispozitivul de comandă (control)

Dispozitivul de comandă controlează funcţionarea celorlalte dispozitive. El primeşte la un moment dat o instrucţiune din memorie, comandă executarea acestei instrucţiuni, cere instrucţiunea următoare din memorie şi aşa mai departe pînă la terminarea programului. Astfel, el asigură corectitudinea realizării operaţiilor şi funcţiilor unui calculator, reprezentînd una din cele mai importante părţi ale acestuia.

e) Dispozitivul de ieşire

Prin intermediul acestuia se extrag datele prelucrate de calculator. Dintre dispozitivele de ieşire se pot menţiona următoarele : cartela perforată, banda de hîrtie perforată, ecranele catodice şi imprimatoarele de diferite tipuri.

3.4.2. APLICAŢII ALE CALCULATOARELOR ÎN MEDICINĂ

În etapa actuală a dezvoltării ştiinţelor medico-biologice, bioinformatica, domeniu modern de mare viitor, se impune cu necesitate ca un ajutor de neînlocuit în rezolvarea tot mai multor probleme ridicate de aceste ştiinţe. În evoluţia bioinformaticii s-au conturat trei direcţii principale — cercetarea biomatematică şi biostatistică, aplicaţii la stabilirea diagnosticului şi terapiei şi aplicaţii în problemele de automatizare şi cibernetizare în spital.

APLICAŢII BIOMATEMATICE ŞI BIOSTATISTICE

Prima categorie de aplicaţii se referă în special la utilizarea calculatoarelor în scopul prelucrării diferitelor date experimentale, ca de exemplu tratarea numerică a traseelor neurofiziologice (EEG, ECG etc.) sau calculul dozimetric şi tratarea imaginilor scintigrafice. De interes deosebit sînt simulările matematice ale diferitelor procese fiziologice şi fiziopatologice (de exemplu studiul cantitativ al unei reglări sau al schimburilor între compartimentele organismului).

Biostatistica a deschis calea introducerii în medicină a metodelor de analiză multidimensională. Aceasta permite analiza distribuţiei simultane a o serie de parametri caracteristici stării unui bolnav, prin reprezentarea acestora într-un spaţiu cu mai multe dimensiuni. Metoda este foarte importantă prin ajutorul pe care-l dă la stabilirea diagnosticului şi prognosticului.

În învăţămîntul medical calculatoarele pot fi folosite la învăţarea programată a datelor teoretice prin metoda dialogului între calculator şi student, la învăţarea recunoaşterii imaginilor (curbe — EEG, ECG etc.; suprafeţe — imagini radiologice, microscopice etc.), în simularea problemelor de diagnostic sau terapie (programul propune simptomele, iar studentul, cerînd eventual informaţii suplimentare calculatorului, propune un diagnostic pe care acesta îl acceptă sau nu) şi la verificarea cunoştinţelor.

Scanned with OKEN Scanner

APLICAŢII ÎN DIAGNOSTIC ŞI TERAPIE

Pentru a putea fi utilizat în această direcţie, calculatorul trebuie să simuleze raţionamentul medical, adică plecînd de la simptome şi analizîndu-le, să ajungă la formularea diagnosticului şi prescrierea tratamentului adecvat. Deci, calculatorul trebuie să analizeze nişte date primite din exterior privind starea pacientului şi în urma comparării acestora cu nişte standarde existente în memoria lui, să stabilească cărei situaţii patologice corespund aceste date. Astfel, de la început se impune prezenţa unor termeni de comparaţie la care să fie raportate datele din exterior. De aceea, în memoria maşinii trebuie depozitate datele privind toate cunoştinţele de specialitate privind o anumită maladie şi simptomele ei. Aceste date se codifică folosind metodele logicii simbolice şi ale calculului probabilităţilor. Astfel, alături de funcţiile logice „da", „nu", se introduc şi probabilităţi de prezenţă sau absenţă a unui simptom dat. Pentru stabilirea acestor probabilităţi trebuie să se cunoască o serie de date statistice, ca cele privind frecvenţa bolii într-o populaţie şi frecvenţa unui simptom pentru o anumită boală. În acest aspect statistic rezidă principala dificultate în extinderea metodelor de stabilire automată a diagnosticului.

În urma prelucrării datelor primite din exterior, calculatorul elaborează lista diagnosticelor posibile cu probabilităţile lor, dă sugestii asupra investigaţiilor ce mai trebuie făcute şi de asemenea poate da sugestii terapeutice.

Dintre realizările obţinute în această direcţie se pot menţiona următoarele — analiza automată a electrocardiogramei, stabilirea diagnosticului pentru cardiopatii congenitale şi pentru o serie de maladii hematologice etc. (SUA); diagnosticarea icterului, a tumorilor mamare, a bronhopneumopatiilor cronice (URSS) etc.

PRELUCRAREA INFORMAŢIILOR PRIVIND PROBLEME DE SPITAL

La baza utilizării calculatoarelor în această direcţie, stă ideea că un spital reprezintă o reţea informaţională complexă, care ridică o serie de probleme dificil de rezolvat. Dintre aceste probleme, o atenţie deosebită au primit cele legate de dosarul medical, supravegherea automată a bolnavilor acuţi şi automatizarea laboratoarelor de analize.

Problema dosarului medical nu este încă rezolvată, datorită dificultăţilor deosebite pe care le ridică. Prin dosar medical se înţelege ansamblul informaţiilor ce se pot obţine asupra sănătăţii unui individ şi el cuprinde documente privind istoricul bolii, simptome, antecedente, terapeutica şi evoluţia bolii, documente privind probele de laborator şi documente radiologice. Sistemul actual prezintă o serie de inconveniente — dificultăţi tehnice şi psihologice la transmiterea informaţiei atunci cînd bolnavul frecventează spitale sau secţii diferite ale aceluiaşi spital, consum mare de timp pentru alcătuirea lui, constituirea paralelă şi independentă a unui dosar administrativ.

Introducerea calculatoarelor, deci a gestiunii automatizate, ar implica obţinerea unor avantaje deosebite. Astfel, s-ar introduce un sistem de arhivă suplu şi fiabil, care să permită o transmitere rapidă şi eficace a informaţiei, s-ar facilita cercetările medicale, s-ar ajunge la o rezolvare rapidă a problemelor privind circulaţia informaţiei şi a bolna-

Scanned with OKEN Scanner

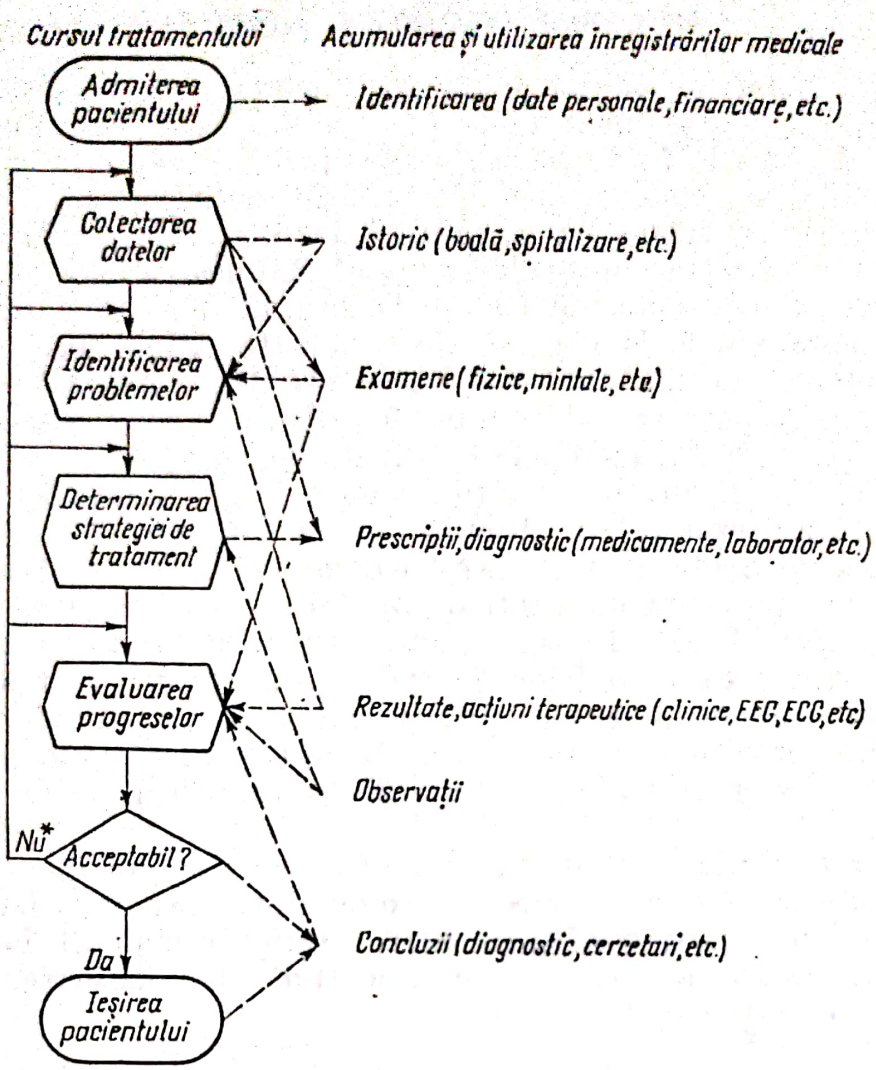


Fig. 14 Sistem de înregistrare automată a datelor pentru un pacient la o secție de psihiatrie.

vilor (ocuparea paturilor, legăturile interservicii, programarea meselor etc.). Deci informația primită asupra unui pacient ar avea două aspecte, medical și administrativ (fig. 14).

Pentru introducerea informației în calculator se pot folosi terminalele de primire, consolele plasate la diferite servicii, analizorii automatizați din laboratoare etc. Suportul informației poate fi cartela perforată, foaia de marcaj, mașina de scris sau ecranul catodic (consolă de vizualizare). Acesta din urmă reprezintă un mijloc modern, rapid și perfect silențios, de mare viitor în practica medicală. Pentru culegerea și scrierea informației se poate recurge la sisteme cu limbaj natural sau medical artificial (acestea prezintă inconveniente de programare) și la chestionare. Chestionarele fixează numărul și sensul informațiilor primite, de aceea prezintă inconvenientul limitării. Cu toate acestea, chestionarele reprezintă metoda cea mai utilizată.

Dificultățile în alcătuirea unor dosare automatizate se datorează faptului că ele sînt documente deschise, conținînd informații a căror listă nu poate fi determinată dinainte. De asemenea sînt documente cu o structură dinamică, conținînd un număr mare de informații calitative ce evoluează în timp, mult mai greu de exploatat.

Scanned with OKEN Scanner

Supravegherea bolnavilor acuți cu ajutorul calculatorului este posibilă utilizînd un sistem care conține un calculator digital. Există două tipuri de sisteme adaptate: respectiv pentru subiecții cu stare de șoc de etiologie diversă (intoxicație medicamentoasă severă, infarct miocardic extins) și pentru subiecții care au suferit o intervenție chirurgicală majoră (de exemplu cardiacă). Supravegherea trebuie să fie constantă, retrospectivă și prospectivă. Problemele care se ridică în realizarea acestui sistem se referă la culegerea, prezentarea și utilizarea datelor. Dacă semnalul inițial este o mărime fiziologică, aceasta este transformată în semnal electric de către un receptor (captor), semnal care este apoi digitalizat. Deci sînt necesari captori specifici. Printre mărimile frecvent măsurate în astfel de cazuri se numără — presiuni (intraarterială, venoasă etc.), activitatea electrică a inimii, temperaturi, debitul urinar etc. Dacă se măsoară parametri care n-au captori specifici sau se lucrează cu informații clinice, semnalul se introduce prin intermediul unei mașini de scris sau al unei console de vizualizare. Asemenea mărimi sînt vîrsta, sexul, greutatea etc. Semnalul digitalizat este prelucrat cu ajutorul unui program în scopul obținerii unui număr maxim de parametri. Acești parametri sînt afișați de calculator la intervale regulate. Prin luarea în considerare simultan a unui număr mare de parametri împreună cu variațiile lor, calculatorul poate interveni activ în supraveghere prin controlul automat al unor procese (de ex. perfuzia sîngelui). De asemenea este posibilă luarea unei decizii și urmărirea în timp a șanselor de supraviețuire a bolnavului (fig. 15).

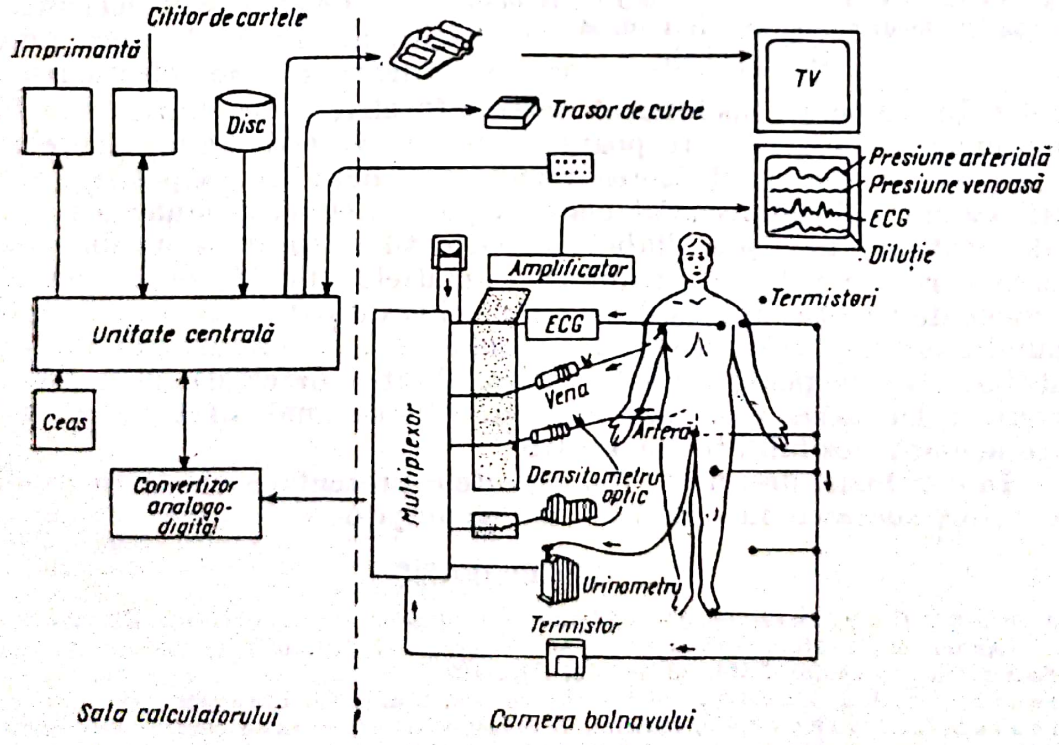


Fig. 15 Schema unui sistem de supraveghere a bolnavilor cu ajutorul calculatorului (după H. Shurin și M. H. Weil).

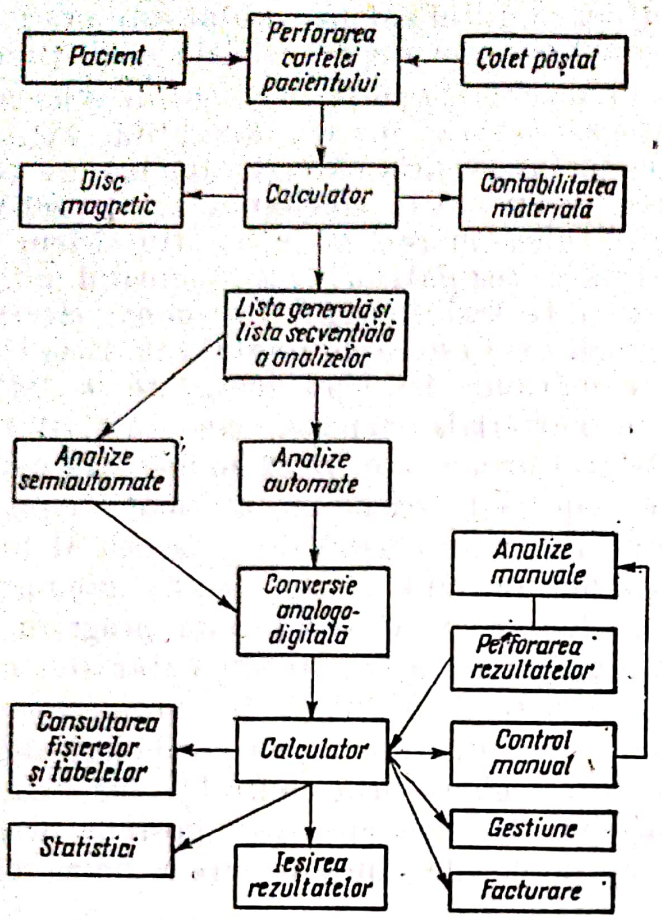


Fig. 16 Circulația informației într-un laborator de analize medicale automatizat (după Grémy și Perrin).

Automatizarea unui laborator de analize medicale este una din direcțiile în care s-au făcut mari progrese. Într-un asemenea laborator se ridică o serie de probleme a căror rezolvare necesită multă muncă și timp. Împreună cu prelevarea probei biologice trebuie înscrise datele personale ale pacientului și informații clinice cu privire la acesta. După realizarea analizei trebuie efectuate o serie de calcule, rezultatele se înscriu pe caietul de lucru și se compară apoi cu normele admise și cu rezultatele anterioare. După regruparea rezultatelor cu cele de la alte analize făcute simultan pentru același pacient, acestea se trimit medicului solicitant. În afară de acestea este necesară efectuarea unei statistici periodice în scopul verificării metodelor de măsură și a stocurilor de reactivi.

Calculatorul electronic poate utiliza analizatorii automatizați pentru efectuarea analizelor biologice și biochimice. Aceștia furnizează rezultatele sub forma unei curbe analogice, care poate fi apoi convertită digital și prelucrată în calculator pentru obținerea rezultatului definitiv. Se pot face comparații cu normele admise. Calculatorul poate efectua și munca de secretariat, alcătuind un fișier alfabetic al pacienților, stocat pe un disc magnetic, pe care se vor trece și rezultatele analizelor (fig. 16). Sistemul prezintă și unele deficiențe, în sensul că datele și eșantioanele se introduc într-o anumită ordine, fără a se stabili legătura fiecărui eșantion cu numele pacientului, ceea ce poate duce la imposibilitatea detectării unei eventuale inversări. De aceea este necesară introducerea unui sistem care să înlăture această posibilitate de eroare.

În concluzie, deși multe din aspectele prezentate constituie probleme de viitor, succesele înregistrate sînt încurajatoare.

BIBLIOGRAFIE

Ed. E. R. Gabrieli. *The Use of Data Mechanization and Computers in Clinical Medicine* Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 161, p. 371—830.

• Federation Proceedings, vol. 33, nr. 12, Dec. 1974.

Nicolau, E., Bălăceanu, C. *Cibernetica.* Ed. Științifică, București, 1961.

Nicolau, E., Bălăceanu, C. *Elemente de neurocibernetică.* Ed. Științifică, București, 1967.

Spătaru, A. *Teoria transmisiei informației.* Ed. Tehnică, București, 1971.

Nicolau, E., Popovici, A. *Introducere în cibernetica sistemelor discrete.* Ed. Tehnică, București.

Scanned with OKEN Scanner

4.

STRUCTURA ŞI PROPRIETĂŢILE FIZICE ALE APEI. ROLUL APEI ÎN SISTEMELE BIOLOGICE

4.1. CONSTANTE FIZICE ŞI PROPRIETĂŢI SPECIFICE ALE APEI

Cercetări amănunţite au arătat că apa, prin proprietăţile sale fizice ocupă un loc aparte, unic printre lichide. În comparaţie cu majoritatea lichidelor, apa prezintă numeroase anomalii de comportament în ceea ce priveşte dinamica proprietăţilor ei fizice în funcţie de variaţiile de temperatură şi presiune. Printre aceste anomalii, mai evidente sînt următoarele:

— solidificarea apei are loc cu creştere de volum ;

— apa are densitatea maximă la 4°C ;

— căldura specifică a apei variază neliniar cu temperatura, avînd un minimum la 35°C ;

— la creşterea presiunii, viscozitatea apei scade iniţial, pentru ca apoi să crească liniar cu creşterea presiunii.

În tabelul nr. 1 sînt prezentate unele constante fizice mai importante ale apei precum şi modificările suferite de aceste constante în situaţia în care hidrogenul din molecula de apă este înlocuit cu izotopul său natural mai greu, deuteriul (^2_1H sau D).

TABELUL 1

Constantele fizice ale apei normale şi ale apei grele

	D_2O	H_2O
Densitate la 25°C g/ml.	1,104460	0,997075
Densitate maximă g/ml	1,10597	1,000000
Viscozitate (centipoise)	1,101	0,893
Temperatura la care densitatea este maximă în °C	11,23	3,98
Temperatura de solidificare °C	3,813	0,000
Temperatura de fierbere °C	101,431	100,000
Temperatura critică °C	371,5	374,2
Presiunea critică în atmosfere	218,6	218,53
Presiunea vaporilor saturanţi la 25°C în torri	20,63	23,756
Căldura de topire în calorii/mol	1515	1436
Căldura de vaporizare la temperatura de fierbere în calorii/mol	9927	9719
Căldura molară în $cal.mol^{-1}\ grd^{-1}$	20,13	18,00
Tensiune superficială la 25°C în $dyn.cm^{-1}$	71,93	71,97
Indice de refracţie la 20°C pentru lungimea de undă 5893 nm	1,328300	1,333207
Refracţie molară la 20°C	3,679	3,712
Susceptibilitate magnetică molară	$-12,95 \cdot 10^{-6}$	$-12,97.10^{-6}$
Constantă de ionizare la 25°C	$1,95.10^{-15}$	$1,27.10^{-14}$
Mobilitatea ionului de H^+	250,1	349,8
Mobilitatea ionului de OH^-	119,0	197,6
Constanta dielectrică	78,26	78,54

Scanned with OKEN Scanner

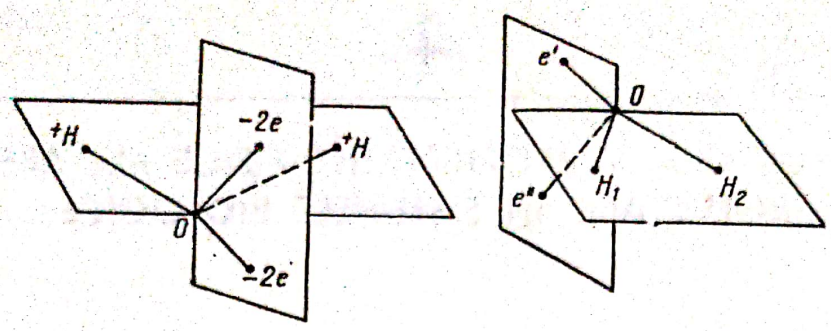


Fig. 20 Reprezentări schematice ale distribuției sarcinilor electrice în molecula de apă conform modelului tetraedric.

Planul orizontal conține cele trei nuclee ale moleculei de apă ; în planul vertical gravitează două perechi de electroni.

Toate teoriile moderne privind structura moleculară a apei pleacă de la recunoașterea existenței unor tendințe contradictorii care guvernează variația proprietăților fizice ale apei în cursul multor fenomene, tendințe relevate de anomaliile amintite mai sus.

4.2. MOLECULA DE APĂ

4.2.1. STRUCTURA MOLECULEI DE APĂ

Numeroasele cercetări întreprinse cu privire la structura și proprietățile moleculei de apă au precizat următoarele :

a) Atomul de oxigen este legat covalent de cei doi atomi de hidrogen, între oxigen și fiecare hidrogen fiind o distanță de 0,99 Å. Direcțiile celor două legături O—H formează între ele un unghi de 105° (fig. 17).

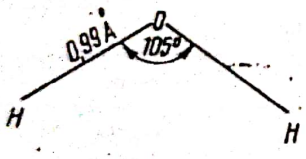


Fig. 17 Reprezentare schematică a moleculei de apă.

b) Cei 10 electroni ai apei sînt distribuiți astfel încît densitatea electronică maximă se află în vecinătatea atomului de oxigen ; în consecință, centrul sarcinilor negative nu coincide cu centrul sarcinilor pozitive ; iar molecula de apă se comportă ca un dipol electric (fig. 18).

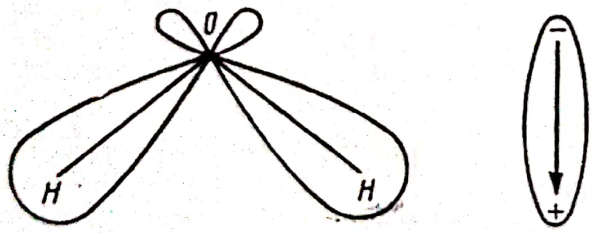


Fig. 18 Reprezentare schematică a orbitalilor aflați în planul moleculei de apă (planul ce conține nucleul de oxigen și cei doi protoni).

Orbitalii vizibili în figură conțin două perechi deelectroni. În imagine nu apar cei doi electroni de pe învelișul 1 s al oxigenului, electroni ce aparțin strict atomului de oxigen. Nu apar, în această schemă nici ceilalți doi orbitali care sînt dispuși într-un plan perpendicular pe planul moleculei de apă. Se observă însă distribuția asimetrică a sarcinilor electrice care conferă moleculei de apă proprietăți de dipol electric.

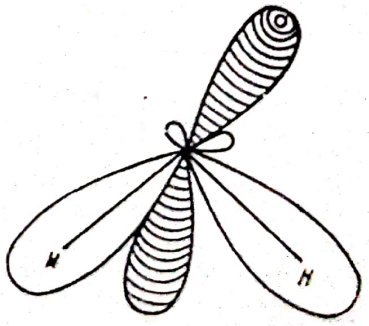


Fig. 19 Reprezentare spațială a orbitalilor electronici ai moleculei de apă.

Se observă orbitalii ce conțin cele două perechi de electroni care asigură caracterul tetraedric al distribuției de sarcină. Mișcarea acestor electroni are loc într-un plan perpendicular pe planul moleculei de apă.

Scanned with OKEN Scanner

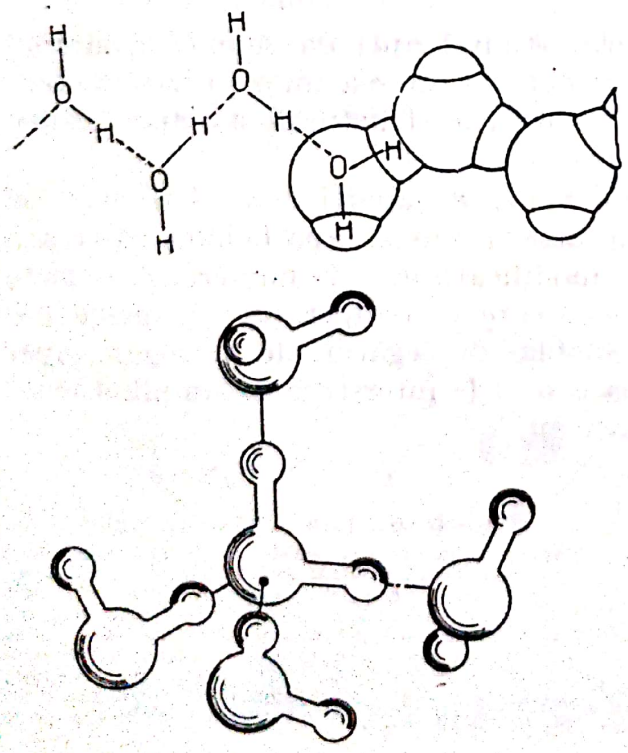
c) Sarcina electronică a moleculei de apă nu este distribuită în întregime în planul celor trei atomi; doi electroni se află în apropierea atomului de oxigen, iar restul de 8 electroni gravitează de-a lungul a 4 orbite eliptice. Două dintre acestea se află orientate de-a lungul legăturii O—H, iar celelalte două sînt într-un plan perpendicular pe planul H—O. Astfel, din punctul de vedere al distribuţiei sarcinilor electrice, molecula de apă are o structură tetraedrică (fig. 19, 20).

4.2.2. PROPRIETĂŢILE MOLECULEI DE APĂ

Toate aceste particularităţi de structură şi distribuţie de sarcină conferă moleculei de apă o serie de proprietăţi dintre care mai importante sînt:

a) Molecula de apă prezintă un moment dipolar de $1{,}834 \cdot 10^{-15}$ u.e.s.cm, un moment cvadripolar de $-5{,}6 \cdot 10^{-26}$ u.e.s. cm^2, un moment octopolar etc. Ca urmare, moleculele de apă au tendinţa de a se orienta unele faţă de altele conform legilor atracţiei coulombiene, apropiindu-se prin extremităţile încărcate electric diferit (fig. 21).

b) Molecula de apă poate efectua legături coordinative de hidrogen cu alte molecule de apă, deoarece electronii aflaţi pe orbita din planul perpendicular pe planul H—O—H pot trece parţial pe orbitele electronice ale hidrogenului moleculei vecine. Norul electronic al acesteia este dislocuit, intensificîndu-se sarcina negativă din vecinătatea atomului, molecula devenind aptă de a se lega coordinativ cu o altă moleculă de apă etc.



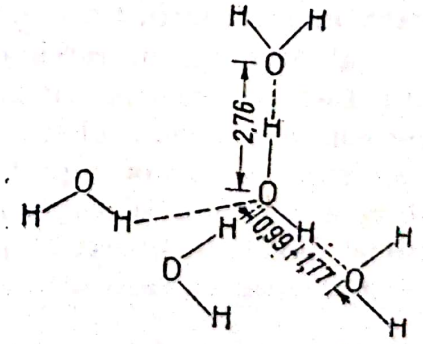


Fig. 21 Diferite moduri de reprezentare a asocierii moleculelor de apă prin intermediul legăturilor de hidrogen.

Distanţele sînt exprimate în angstromi (1 Å = 10^{-10} m).

Cele două imagini de jos reprezintă o moleculă centrală de apă ce realizează numărul maxim de legături de hidrogen (4) devenind astfel o moleculă tetracoordonată.

Scanned with OKEN Scanner

Acest fapt este foarte important, deoarece stă la baza caracterului cooperativ al formării legăturilor de hidrogen între moleculele de apă, în sensul că legarea a două molecule de apă favorizează legarea unei a treia etc., iar ruperea unei legături de hidrogen facilitează ruperea altora.

4.3. STRUCTURA MOLECULARĂ A APEI

4.3.1. STRUCTURA MOLECULARĂ A GHEȚII

Progresul studiilor privind structura moleculară a apei a fost asigurat de cercetările asupra gheții, deoarece starea solidă a apei a permis o abordare mai comodă a arhitecturii moleculare a cristalelor de gheață prin tehnica difracției razelor X.

În 1933, odată cu cercetările efectuate de B e r n a l și F o w l e r, începe perioada modernă a studierii structurii apei bazată pe realitatea conform căreia apa și gheața reprezintă un ansamblu de molecule și nu de ioni, fiecare moleculă de apă fiind înconjurată de alte 4 molecule în cadrul unei rețele cristaline compacte în cazul gheții și parțial distrusă în apa lichidă (fig. 22).

4.3.2. MODELE ALE STRUCTURII MOLECULARE A APEI ÎN STARE LICHIDĂ

Pe baza datelor acumulate prin studiul apei cu tehnici moderne, precum și prin interpretarea acestor date în lumina unor previziuni teoretice au fost construite un număr de modele structurale ale apei, dintre care mai importante sînt următoarele:

a) Modelul în rețea cu puncte vacante; aparține lui F o r s l i n d și a fost publicat în 1952. Conform acestui model, apa lichidă păstrează rețeaua cristalină a gheții (fig. 22), modificată însă de numeroase defecte provenite în urma agitației termice, care la temperaturi de peste 0°C devine capabilă să rupă un mare număr de legături de hidrogen. Apar astfel molecule libere, ce pot ocupa o poziție interstițială, umplînd cavitățile cristaline care se mai păstrează încă.

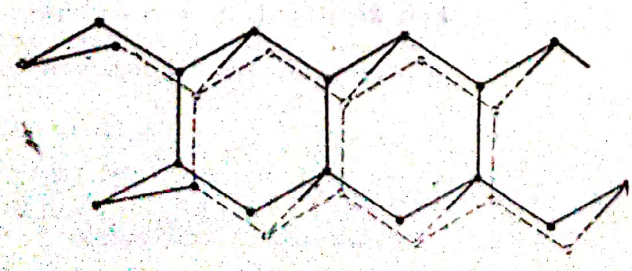


Fig. 22 Structura moleculară a gheții.
Modul de dispunere a moleculelor de apă realizează prisme hexagonale, fiecare moleculă de apă asociindu-se prin intermediul legăturilor de hidrogen cu patru alte molecule. După F o r s l i n d, asemenea structuri cristaline există și în apa lichidă dar nu mai sînt extinse în tot volumul ci numai pe domenii microscopice iar moleculele libere de apă pot pătrunde în interiorul acestor prisme. Există și alte tipuri de gheață obținute la presiuni înalte și temperaturi joase, ce au o structură moleculară diferită de cea prezentată în această figură.

Scanned with OKEN Scanner

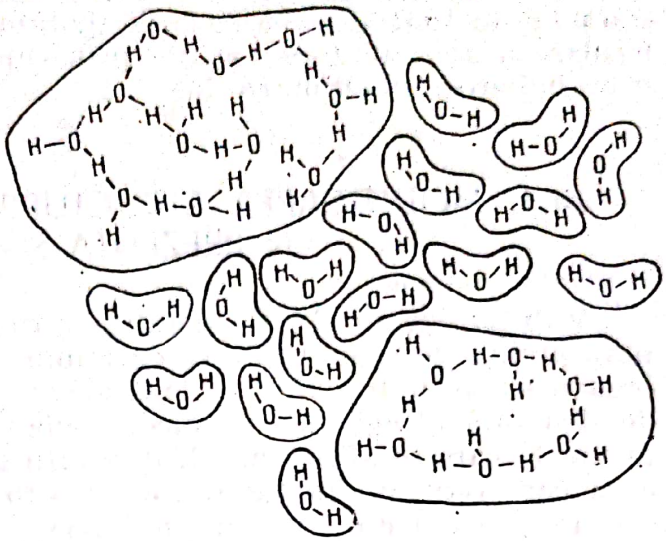


Fig. 23 Grămezi de molecule asociate, separate de molecule de apă libere.
Forma și dimensiunile grămezilor de molecule se schimbă în permanență ca urmare a formării și ruperii continue de legături de hidrogen. Deși moleculele de apă din interiorul grămezilor sînt tetracoordonate, legăturile O —H ——O nu apar colineare în prezenta imagine care este redată tridimensional.

b) Modelul în ciorchini, sau, grămezi de molecule de apă emis de Frank și Wen, se bazează pe caracterul cooperativ al legăturilor de hidrogen. Conform acestui model, deoarece formarea unei legături de hidrogen facilitează formarea altora, în timp ce ruperea unei legături de hidrogen provoacă ruperea în avalanșă a altor legături de hidrogen, în apă ar exista în permanență un proces de constituire și distrugere a unori grămezi moleculare cu un caracter mai apropiat de forma solidă a gheții (fig. 23).

c) Modelul hidraților de apă (Claussen (1951). Pauling și Marsh (1952) emit ipoteza că apa poate realiza structuri cristaline de tipul poliedrelor cu fețe pentagonale și hexagonale, asemănătoare clatraților obținuți prin dizolvarea unor substanțe hidrofobe în apă (fig. 24 și 26). Rolul moleculei hidrofobe îl joacă o moleculă interstițială de apă aflată în centrul cristalului, deoarece, în anumite condiții de simetrie, momentul său dipolar se anulează în toate direcțiile (fig. 24).

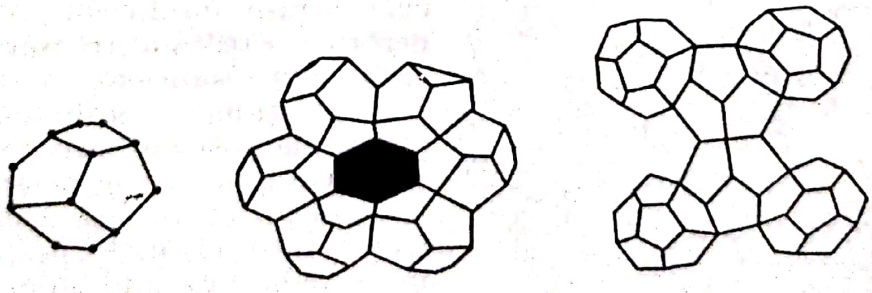


Fig. 24 Moleculele de apă se pot dispune astfel încît să realizeze corpuri geometrice cu 12 fețe (dodecadroane), fiecare față fiind pentagonală.
Asamblarea dodecadroanelor dă naștere la cavități mai mari (cavități cu 16 fețe precum și cavități cu forme și dimensiuni diferite de cele reprezentate în prezenta figură).
Aceste cavități sînt umplute de obicei de molecule apolare însă, în anumite condiții, centrul cavității poate fi ocupat chiar de o moleculă de apă.

Scanned with OKEN Scanner

d) Modelul legăturilor flexibile. Acest model a fost postulat de P o p l e în 1951 și se bazează pe ipoteza conform căreia rearanjarea moleculară a apei ar avea loc, nu prin ruperea legăturilor de hidrogen, ci prin îndoirea, deformarea lor.

4.4. MODIFICAREA STRUCTURII MOLECULARE A APEI ÎN PREZENȚA SOLVIȚILOR

Substanțele dizolvate modifică structura apei. Dacă la apa lichidă pură gradul de structură este determinat de conflictul între tendința de organizare prin formare de legături de hidrogen și efectul distrugător de structură al agitației termice, așadar, în ultimă instanță de temperatura la care se află lichidul, în soluții gradul de structură mai depinde și de caracterul interacțiunii apei cu substanțele dizolvate.

În urma acestei interacțiuni poate avea loc, fie o ordonare, fie o micșorare a gradului de ordonare, solvitul, prin prezența lui, avînd un efect similar scăderii sau creștererii temperaturii.

Din acest punct de vedere, solviții se pot împărți în patru categorii :

— electroliți care disociază în ioni ce se pot hidrata ;

— solviți capabili de a forma legături de hidrogen și de a se încadra în rețeaua apei ;

— solviți inerți din punct de vedere chimic, capabili să realizeze legături hidrofobe în apă ;

— solviți care dispun de mai multe grupări de diferite tipuri (polare, nepolare) și de o configurație spațială specială (proteine, alte macromolecule).

Principalele tipuri de interacțiune a solviților cu apa sînt :

a) Formarea de apă de hidratare. Moleculele dipolare de apă se dispun radial în jurul unui ion sau al unei grupări polare în cel puțin două straturi, dintre care primul, cel intern, este alcătuit din apă intens polarizată, imobilizată, ordonată, iar al doilea, la o oarecare distanță, alcătuit din molecule atrase insuficient de puternic pentru a căpăta o structură propriu-zisă, însă suficient de puternic pentru a-și pierde ordinea pe care o aveau înaintea interacțiunii (fig. 25).

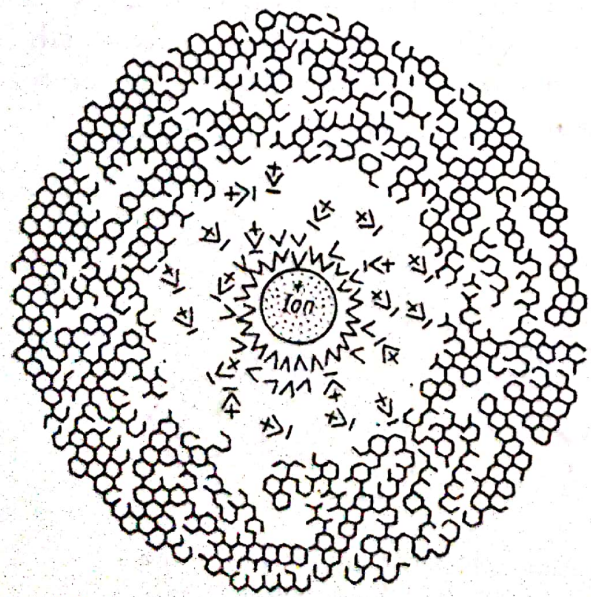


Fig. 25 Imagine schematică reprezentînd ordonarea moleculelor de apă în jurul unui ion. Moleculele sînt redate sub formă de dipoli electrici (după K a r o w A. M.).

b) Formarea de cristal hidrați. În special moleculele hidrofobe, în momentul dizolvării lor în apă, creează în prealabil o cavitate în apă și devin apoi molecule interstițiale. În acest fel, apar cristalhidrații gazelor hidrocarburice (CH_4) sau ai unor anestezice, structuri ce poartă numele de clatrați. (fig. 26).

Scanned with OKEN Scanner

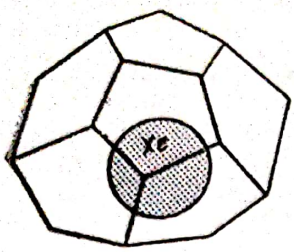


Fig. 26 O moleculă hidrofobă se poate dizolva în apă cu condiția de a-și construi în prealabil o cavitate numită cavitate de clatrare.

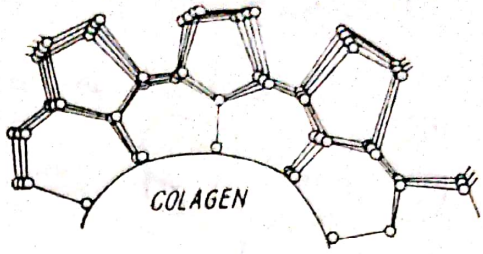


Fig. 27 În vecinătatea macromoleculelor apa este constrînsă să se organizeze în structuri de tipul celei schițate în imagine sau a altora, în funcție de natura grupărilor chimice pe care le posedă și de distanțele dintre ele măsurate de-a lungul axului macromoleculei.

c) Macromoleculele posedă capacitatea de a modifica structura apei și printr-un alt mijloc, legat de gradul de corespondență spațială a grupelor laterale ale lanțului macromolecular și distanțele intermoleculare realizate de diferite tipuri de rețele de apă. Cînd există o astfel de potrivire, macromoleculele capătă o mare capacitate de a structura apa (fig. 27).

4.5. DISOCIEREA APEI ȘI A ELECTROLIȚILOR DIN SOLUȚIILE APOASE

Ca urmare a faptului că molecula de apă posedă un moment dipolar relativ mare, valoarea constantei dielectrice relative (D) a apei este deosebit de ridicată în comparație cu cea a altor lichide, fiind în jur de 80.

Se știe, de asemenea, că forța coulombiană de atracție ce se exercită între sarcinile de semn opus Q_1 și Q_2 depinde de distanța r dintre ele și de constanta dielectrică D a mediului în care se află cele două sarcini conform relației $F = \frac{Q_1 Q_2}{Dr^2}$; energia necesară separării celor două sarcini se poate afla integrînd relația de mai sus obținîndu-se $E = \frac{Q_1 Q_2}{Dr}$.

Deoarece constanta dielectrică relativă a vidului este egală cu 1, se înțelege motivul pentru care introducerea electroliților în apă este urmată de o slăbire de 80 de ori a legăturii ionice ce asigura integritatea moleculei electrolitului și are loc disociația electrolitică.

Ionii pozitivi și negativi care alcătuiau molecula de electrolit se separă și se hidratează atașîndu-și un număr de molecule de apă pe care și le apropie prin extremitatea dipolului ce are semn opus sarcinii ionului. Noțiunea de număr de hidratare al ionului reprezintă numărul de molecule de apă aflate în imposibilitate de a se mai mișca datorită asocierii lor cu acel ion. Numărul de hidratare este cu atît mai mare cu cît sarcina ionului este mai mare și raza sa mai mică ; ionii negativi au numere de hidratare în general mai mici decît cei pozitivi (numărul de hidratare pentru Li^+

Scanned with OKEN Scanner

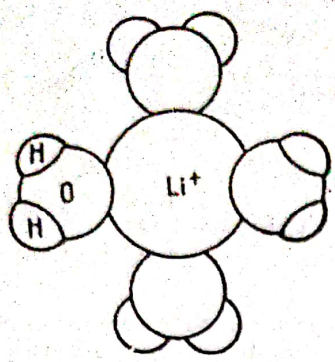


Fig. 28 Imagine a ionului hidratat de litiu, ion al cărui număr de hidratare este 4.

În afara celor 4 molecule de apă ferm atașate ionului, numeroase altele suferă din partea lui o influență mai mică sau mai mare, așa cum reiese din fig. 25.

este 4, pentru $Na^+ = 3, K^+ = 2$, $Rb^+ = 1$, $Cs^+ = 0$, $F^- = 3$, $Cl^- = 2$, $Br^- = 0$ etc.). În figura 28 este reprezentată imaginea unui ion hidratat de Li^+. În realitate însă, numărul de molecule de apă ale căror poziții și mișcări sînt influențate de prezența unui ion este mult mai mare, așa cum se vede în figura 25.

Chiar și moleculele de apă disociază într-un ion negativ de oxidril OH^- și un ion pozitiv de hidrogen H^+ (care, în asociație cu o moleculă de apă, devine un ion de hidroniu H_3O^+). Numărul de molecule de apă care disociază este însă extrem de mic. Concentrația ionilor de OH^- este egală cu cea a ionilor de H^+ în apa pură și egale ambele cu 10^{-7} moli/litru la 25°C. Logaritmul cu semn schimbat al concentrației ionilor de H^+ a fost denumit pH de către Sorensen. pH-ul apei pure la 25°C este deci 7,0.

Prezența în soluție a unor acizi (donori de protoni) sau baze (acceptori de protoni) modifică concentrația de ioni de H^+, concentrație ce poate să scadă pînă la 10^{-14} moli/litru sau să se crească pînă la 1 mol/litru (sau 10^0 moli/litru). pH-ul soluției variază deci între 14 pentru soluții puternic bazice și 0 pentru soluții puternic acide.

4.6. LEGĂTURA HIDROFOBĂ

O moleculă sau grupare moleculară neionizată, lipsită de moment dipolar electric permanent și incapabilă de a forma legături de hidrogen cu apa (așa cum sînt moleculele gazelor nobile, hidrocarburile, grupările hidrocarburice) generează o variație pozitivă a energiei libere a sistemului apă-solvit, restrîngînd gradul de libertate al moleculelor de apă înconjurătoare. Asemenea molecule sau grupări numite hidrofobe evită contactul cu apa alăturîndu-se unele altora și permițînd astfel micșorarea energiei libere a sistemului pînă la o valoare minimă. Între grupările apolare aflate în mediu apos se stabilește astfel o legătură denumită hidrofobă ce pare a avea un rol important în stabilizarea structurilor terțiare și cuaternare ale macromoleculelor în soluție apoasă. Dacă, din considerente de conformație a macromoleculei grupările hidrofobe nu se pot apropia, ele vor sili moleculele de apă să se ordoneze în jurul lor formînd cavități de clatrare.

Scanned with OKEN Scanner

4.7. ROLUL APEI ÎN SISTEMELE BIOLOGICE

4.7.1. STRUCTURA MOLECULARĂ A APEI ÎN MATERIA VIE

Se ştie că apa este un component major al materiei vii. În tabelul 2 sînt prezentate cîteva date privind compoziţia în apă a unor ţesuturi şi organe umane.

TABELUL 2

Conţinutul în apă al unor organe şi ţesuturi ale omului

Creier	77%	Inimă	77%	Dinte	9%
Ficat	75%	Rinichi	78%	Os	43%
Plămîn	81%	Muşchi	76%	Păr	4%

Interacţiunile numeroase şi importante ce se stabilesc între moleculele de apă şi moleculele sau macromoleculele altor substanţe justifică ipotezele ce afirmă că o parte din apa celulară, dacă nu toată, se remarcă printr-un grad mai înalt de structurare.

Trebuie menţionat că încercarea de a cunoaşte structura moleculară a apei intracelulare este îngreuiată de netransparenţa relativă a sistemelor biologice pentru majoritatea metodelor fizico-chimice, deoarece interacţiunea metodei de cercetare cu materia vie nu trebuie să afecteze viaţa şi nici măcar structura funcţională a materialului biologic.

Metodele care produc cele mai puţin însemnate alterări ale structurilor vii sînt spectroscopia în IR, determinările de constantă dielectrică, studiul absorbţiei apei pe proteinele celulare, studiile de dispersie a luminii, dar mai cu seamă metoda rezonanţei magnetice nucleare (RMN), deoarece spectrele RMN ale protonilor apei sînt influenţate de cîmpurile magnetice şi electrice provenite din reţeaua de apă aflată în vecinătate, iar aceste cîmpuri reflectă în ultimă instanţă ordinea sau structura reţelei.

În prezent, deşi volumul cercetărilor referitoare la structura moleculară a apei intracelulare a crescut considerabil, există o pronunţată divergenţă de opinii în ceea ce priveşte starea apei în celula vie.

Foarte mulţi cercetători consideră că apa intracelulară are proprietăţi similare unei soluţii diluate de electroliţi. Numai o fracţiune de 4—5% din apa intracelulară ar avea proprietăţi modificate ca urmare a interacţiunii cu proteinele. Această fracţiune nu ar fi altceva decît apa legată găsită şi in vitro în soluţiile apoase de proteine.

Există şi lucrări în care se apreciază, dimpotrivă, că apa intracelulară este mult mai structurată decît apa din soluţiile saline diluate.

Unele studii de rezonanţă magnetică nucleară a protonilor sau deutronilor intracelulari s-au soldat cu rezultate ce par a demonstra că cea mai mare parte a apei intracelulare (dacă nu toată) posedă un înalt grad de structură.

Este greu de precizat care este adevărul în ceea ce priveşte structura apei intracelulare, problema aceasta fiind departe de a fi elucidată.

Dacă este adevărat, însă, că apa intracelulară este în cea mai mare parte a ei ordonată, modul de ordonare cel mai plauzibil pare a fi cel în

Scanned with OKEN Scanner

care moleculele de apă alcătuiesc o rețea cvasicristalină asemănătoare gheții sau hidraților hidrocarburilor și gazelor nobile, mai cu seamă că prezența radicalilor hidrocarburici ai proteinelor este un argument puternic în sprijinul acestei ipoteze.

Singurul punct de vedere unanim acceptat este că, indiferent de procente, există cu siguranță în celula vie o fracțiune a apei intracelulare cu un grad superior de ordonare și că această fracțiune ar putea juca un rol important în desfășurarea fenomenelor biologice ce caracterizează viața celulei.

4.7.2. ROLUL STRUCTURII MOLECULARE A APEI IN FUNCȚIA SISTEMELOR BIOLOGICE

Pentru a investiga rolul jucat de fracțiunea ordonată a apei intracelulare în diferite fenomene biologice există două căi de abordare: una dintre ele constă în a urmări modificările în starea de ordonare a apei, celulare în timpul desfășurării unor procese funcționale celulare (depolarizarea membranei, excitația celulară, conducerea influxului nervos, contracția musculară, anestezia etc.) — iar cealaltă cale constă în a modifica starea de ordine a apei în celulă cu ajutorul unor factori externi cu efect cunoscut asupra apei și a urmări modificările produse în starea funcțională a celulei sau a țesutului considerat.

Prima cale de abordare pare a fi mai directă și cea mai accesibilă metodă de studiu este tehnica rezonanței magnetice nucleare. Cu ajutorul acestei tehnici s-au constatat modificări ale raportului apă ordonată/apă liberă în timpul contracției musculare.

Determinarea spectrelor de rezonanță magnetică nucleară pentru protonii apei din nerv arată că depolarizarea prin factori electrici sau chimici a membranei fibrelor nervoase este însoțită de schimbări pronunțate în starea apei intracelulare.

Studiul schimbărilor constantei dielectrice a nervului sciatic de broască în urma depolarizării dovedește de asemenea, că depolarizarea este însoțită de o creștere a gradului de ordonare a apei intracelulare.

4.7.3. MODIFICĂRI BIOLOGICE INDUSE DE DEUTERIZAREA APEI INTRACELULARE

Rolul deosebit de important pe care îl joacă apa în structura și funcția sistemelor biologice poate fi apreciat și după efectele produse de înlocuirea apei cu apa grea, cu atît mai mult cu cît deosebirile dintre proprietățile fizice ale celor două substanțe nu par a justifica amploarea modificărilor ce survin în sistemele biologice în urma deuterizării.

Studiile efectuate asupra structurii moleculare a apei grele arată că ea are un grad de ordonare mai ridicat decît apa care conține hidrogen în molecula ei și dacă această deosebire structurală este cauza importantelor efecte biologice ale deuterizării, aceasta ar putea fi un argument în sprijinul ipotezei conform căreia apa intracelulară are o structură ordonată.

Pe de altă parte, proprietățile fizice și chimice ale apei grele depind în bună măsură de faptul că deuteriul realizează legături coordinative

Scanned with OKEN Scanner

mai puternice cu elementele electronegative de tipul O sau N și acest fapt ar putea avea ca rezultat realizarea în celulă a unor complexe apă-proteine mai stabile.

Se știe că înlocuirea H_2O cu D_2O duce la disocierea răspunsului electric de cel mecanic în fenomenul contracției musculare, răspunsul mecanic tinzînd să se atenueze și să dispară (Kaminer). După deuterizare, forța de contracție scade, iar timpul de latență al contracției crește, ceea ce pare a indica faptul că D_2O afectează veriga excitație-contracție a fenomenului contracției musculare și confirmă implicit importanța rolului jucat de apă în această verigă.

Cercetări efectuate în Laboratorul de Biofizică, I.M.F. București, au pus în evidență un efect de blocare a transportului activ de către apa grea, blocare ce poate fi parțial înlăturată prin creșterea concentrației de ATP la nivelul țesuturilor studiate.

Înlocuirea apei cu apă grea generează modificări profunde în funcția miocardului, evidențiate clar de electrocardiogramă.

Experiențe efectuate pe fibră nervoasă izolată arată că înlocuirea apei cu apă grea duce la creșterea duratei potențialului de acțiune, micșorarea amplitudinii potențialului de acțiune pînă la dispariție și creșterea treptată a pragului de excitabilitate.

4.7.4. ROLUL STRUCTURII APEI ÎN MECANISMUL ANESTEZIEI

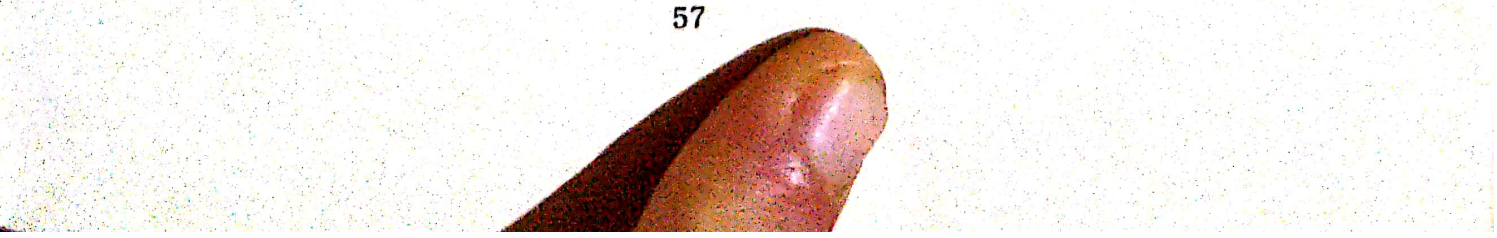
În prezent cîștigă tot mai mult teren concepția după care anestezia (cel puțin în unele cazuri) poate fi descrisă ca un fenomen ce antrenează o modificare a gradului de organizare a apei intracelulare, modificare care are ca urmare blocarea temporară a capacității celulei de a fi excitată.

Se cunosc multe teorii privind mecanismul anesteziei, teorii bazate fie pe proprietățile anesteziceior de a se dizolva în porțiunea lipidică a membranei celulare, fie pe capacitatea unor anestezice de a provoca coagulări reversibile în citoplasmă. Cu toate acestea, o serie de anestezice și în special gazele inerte nu își pot justifica acțiunea prin nici unul din mecanismele de mai sus.

În ultimul deceniu au fost emise noi ipoteze, care aduc în centrul atenției starea apei din celulă. Principalele ipoteze sînt, dealtfel, în bună parte contradictorii.

Astfel, una dintre ipotezele emise susține că sistemul proteină-apă intracelulară este capabil să stabilizeze structura specifică a apei asociată cu solviții nepolari. Ea poartă numele de ipoteza microcristalelor și a fost susținută în anul 1961 de Pauling și, independent de acesta, de Miller. Este posibil ca anestezicul să nu aibă de efectuat în celule decît o desăvîrșire a unei rețele cristaline imperfecte de apă, existentă anterior și menținută de sistemul proteic al citoplasmei. Pentru aceasta nu ar fi nevoie de presiuni parțiale atît de mari ca în cazul în care anestezicul ar trebui să transforme în gheață o cantitate de apă complet nestructurată.

Miller explică mecanismul anesteziei în alt mod. Prin interacțiunea anesteziculuí cu apa ar apărea, de o parte și de cealaltă parte a membranei, straturi subțiri alcătuite din apă intens structurată și acest fapt ar micșora conductibilitatea electrică a citoplasmei sau ar astupa porii membranei.



Scanned with OKEN Scanner

Ar avea loc, de asemenea, o creştere a capacităţii membranei şi consecutiv o creştere a pragului de excitare.

Fernandez-Moran susţine că apa în membrană este asemănătoare gheţii, fiind oganizată într-o reţea cristalină. Schimbări reversibile în această apă ordonată pot duce la modificări de configuraţie ale proteinelor. Eventualele microcristale de tip clatrat, care s-ar forma în membrană, au stabilitate mare datorită caracterului cvasibidimensional al structurilor apoase. Dacă modelul structurii membranei este corect, atunci el oferă perspective interesante pentru înţelegerea propagării informaţiei în sistemele biologice celulare. Este posibil să aibă loc treceri ale apei din starea ordonată în cea lichidă, formări şi distrugeri de cristale. Aceste schimbări ar putea duce la modificări conformaţionale ale proteinelor şi lipidelor, care, avînd importante momente electrice, pot interveni direct în trecerile ulterioare apă lichidă ↔ apă ordonată.

Deşi toate aceste ipoteze nu pot fi confirmate sau infirmate fără echivoc de către metodele actuale de cercetare experimentală, totuşi ele deschid un cîmp vast de investigaţii ulterioare, care promit să ofere în viitor importante descoperiri în biologie şi medicină.

BIBLIOGRAFIE

Eisenberg, D., Kauzmann, W. *The Structure and Properties of Water.* Clarendon Press. Oxford, 1969.

Privalov, P.R. *Biofizica.* 1968, 1, 163.

Scanned with OKEN Scanner

5.

SOLUȚII MOLECULARE ȘI MACROMOLECULARE

5.1. NOȚIUNI GENERALE

O soluţie reprezintă un amestec omogen de două sau mai multe componente. La o soluţie distingem componenta care dizolvă, solventul şi cea dizolvată, solvitul.

Soluţiile se clasifică după starea lor fizică, în soluţii gazoase, lichide şi solide. Cele mai comune soluţii sînt lichide. Soluțiile lichide se împart în soluţii de gaz în lichid, lichid în lichid şi solid în lichid. Soluțiile solide pot fi compuse din două sau mai multe metale, cum sînt de exemplu aliajele.

Există mai multe moduri de a exprima raportul dintre solvit şi solvent, cu alte cuvinte de a exprima concentraţia soluţiei. Concentraţia unui solvit este adesea exprimată ca numărul de grame la 100 g de solvent sau ca numărul de grame la litrul de soluţie. Deseori este convenabil ca pentru numărul de grame să se folosească greutatea formulară (în g) la litrul de soluţie (formalitate), greutatea moleculară (în g) la litrul de soluţie (molaritate), sau numărul de echivalenţi la litrul de soluţie (normalitate). Citeodată acestea se referă la 1000 g solvent. Atunci se numesc formalitate în greutate, molaritate în greutate (molaritate) şi, respectiv, normalitate în greutate.

Un sistem material poate fi descris prin fazele care-l constituie.

Un sistem în care toate componentele sînt într-o stare unică de agregare, fără discontinuităţi în cuprinsul său se numeşte *sistem monofazic* sau *fază*. Dacă într-un sistem sînt treceri sau zone de discontinuitate, sistemul este *polifazic*. Un sistem este polifazic chiar atunci cînd toate fazele sînt în aceeaşi stare de agregare, dacă între fazele respective sînt însă zone de discontinuitate. Zonele de discontinuitate dintre faze au în general forma de suprafaţă şi se numesc suprafeţe de separaţie sau *interfeţe*. Interfeţele se denumesc după stările de agregare a fazelor între care se găsesc: „solid-solid", „solid-lichid", „solid-gaz", „lichid-lichid", „lichid-gaz". Sistemele monofazice (fazele) sînt sisteme omogene, iar cele polifazice sînt sisteme eterogene. Orice porţiune omogenă a unui sistem eterogen reprezintă o fază, sistemele eterogene fiind formate întotdeauna din cel puţin două faze separate între ele prin interfeţe.

Un sistem izolat este în echilibru cînd proprietăţile lui, în particular distribuţia componenţilor între faze, rămîn constante în timp. Dacă sistemul în echilibru conţine o soluţie şi o altă fază, care este una din componentele soluţiei sub forma unei substanţe pure, concentraţia acestei substanţe în soluţie reprezintă solubilitatea substanţei şi soluţia se numeşte „soluţie saturată". Solubilităţile substanţelor variază cu natura acestora, cu a solventului şi cu temperatura.

5.2. CARACTERISTICILE SOLUȚIILOR MACROMOLECULARE

Sistemele polifazice în care una sau mai multe faze sînt discontinue și au o interfață apreciabilă se numesc sisteme disperse. Faza continuă a unui sistem dispers aflată în cantitatea cea mai mare în sistemul respectiv se numește mediu de dispersie, iar fazele dispersate se numesc dispersoizi. Sistemele disperse se împart, în general, atît după starea de agregare cît și după starea de dispersare a fazelor componente în nouă categorii principale, fiecare din aceste categorii fiind caracterizată printr-o interfață (tabelul 3). Gradul de divizare sau gradul de dispersie D al sistemului este

TABELUL 3

Clasificarea generală a sistemelor disperse după starea de agregare și starea de dispersare a fazelor componente și interfața caracteristică

Mediul de dispersie (faza continuă)	Faza dispersată (dispersoidul)	Interfața caracteristică	Denumirea Exemple
Lichid	Solid	L—S	Soli, suspensii
	Lichid	L—L	Emulsii
	Gaz	L—G	Emulsii gazoase spume diluate
Solid	Solid	S — S	Soli solizi, pirosolizi
	Lichid	S — L	Incluziuni minerale, geluri
	Gaz	S — G	Bureți și spume solide, geluri uscate
Gaz	Solid	G — S	Aerosoli, fum
	Lichid	G — L	Ceață
	Gaz	G — G	Amestecuri moleculare

un criteriu foarte important pentru clasificarea sistemelor fizico-chimice și se definește ca valoarea inversă mărimii d (diametrul particulei disperse) :

$$D = \frac{1}{d}.$$

Toate sistemele disperse pot fi împărțite convențional în funcție de gradul de dispersie în trei grupe (tabelul 4). Dintre acestea, sistemele disperse aparținînd ultimei grupe sînt cunoscute sub denumirea generală de soluții reale sau moleculare. În cazul soluțiilor reale unitatea cinetică și structurală a sistemelor respective este ionul sau molecula. În cazul sistemelor cu dispersie coloidală unitatea cinetică și structurală nu este ionul sau molecula în sensul obișnuit, ci unități disperse de substanță cu organizare superioară, sub forma unui complex de molecule, atomi sau ioni obișnuiți, sau sub forma unor macromolecule. S-a stabilit demult că sistemele cu grad de dispersie coloidală se împart în două subgrupe net diferențiate. Diferențierea

Scanned with OKEN Scanner

se exprimă în raporturile complet diferite dintre substanţa din faza dispersă şi substanţa din mediul de dispersie. În unele sisteme nu există aproape deloc interacţiuni între substanţele celor două faze. Particulele acestor sisteme nu sînt solvate. Dimpotrivă, la alte sisteme se observă o interacţiune între substanţele celor două faze avînd drept consecinţă solvatarea puternică a particulelor dispersate (dacă mediul de dispersie este apa ele sînt hidratate). Primele sisteme au fost denumite coloizi liofobi (soli liofobi) iar celelalte, coloizi liofili (soli liofili). Dacă mediul de dispersie este apa, sistemele se numesc hidrofobe, respectiv hidrofile. Ulterior s-a atras atenţia că solii liofobi sînt ireversibili (după uscare solii nu se mai pot redizolva pentru a forma din nou soli) în timp ce coloizii liofili sînt

TABELUL 4

Clasificarea sistemelor disperse după gradul de dispersie

Grupa	D (cm^{-1})	d (cm)	Caracteristicile particulelor disperse
Cu grad mic de dispersie (dispersii simple, suspensii)	$< 10^5$	$> 10^{-5}$ (> 100 nm)	Nu trec prin filtre fine de hîrtie precipită (sau plutesc) relativ repede; nu dializează şi nu difuzează; sînt vizibile la microscopul obişnuit.
Cu dispersie coloidală (dispersoidă)	$\approx 10^5 - 10^7$	$10^{-5} - 10^{-7}$ (100 — 1 nm)	Trec prin cele mai fine filtre, sînt reţinute prin ultra-filtrare; nu se depun în mod vizibil, nu dializează şi difuzează foarte puţin, nu sînt vizibile la microscopul obişnuit, dar se pot observa la ultramicrosop
Cu dispersie moleculară şi ionică (disperside)	$> 10^7$	$< 10^{-7}$ (< 1 nm)	Trec prin toate filtrele, nu se depun; dializează şi difuzează uşor; nu se pot observa nici la ultramicroscop.

reversibili (se redizolvă spontan). Totuşi sistemele disperse reversibile au continuat mult timp să fie reunite sub denumirea de soluţii coloidale împreună cu coloizii ireversibili, cu alte cuvinte se atribuia şi acestor sisteme însuşirea de a fi eterogene. Mai tîrziu, s-a putut dovedi că sistemele denumite soli liofili sînt de fapt soluţii reale de compuşi macromoleculari. Unitatea de structură a acestor sisteme este macromolecula puternic solvatată a unui compus cu grad înalt de polimerizare. Suprafaţa de separaţie a soluţiilor de polimeri nu are, în general, un sens fizic real, soluţiile de polimeri fiind sisteme omogene ca şi soluţiile reale. Totuşi numărul şi masa macromoleculelor fiind tot atît de mari ca şi ale sistemelor coloidale cu o suprafaţă de separaţie reală, soluţiile de polimeri au comportări asemănătoare cu acelea ale soluţiilor coloidale. Greutatea moleculară M prezintă o semnificaţie importantă în cazul compuşilor macromoleculari. În procesele de polimerizare nu se formează niciodată polimeri omogeni ci amestecuri de polimeri cu lanţuri de diferite lungimi, adică cu un număr diferit de unităţi şi în consecinţă cu greutăţi moleculare diferite. Aceste amestecuri reprezintă de fapt sisteme polidisperse. În unele cazuri, asemenea ames-

Scanned with OKEN Scanner

tecuri pot fi separate în funcţie de lungimea lanţului prin procedee speciale de fracţionare în fracţiuni cu molecule mai mult sau mai puţin omogene. Cu toate acestea este imposibil să se obţină fracţiuni perfect omogene prin aceste procedee. Din această cauză s-a introdus noţiunea de greutate moleculară medie a polimerului. Mărimea greutăţii moleculare medii depinde în cea mai mare măsură de metoda experimentală prin care a fost determinată. Cu cît compusul este mai polidispers cu atît există diferenţe mai mari între greutăţile moleculare determinate prin diferite metode. Metodele pentru determinarea greutăţii moleculare pot fi împărţite în două grupe :

a) metodele crioscopică, ebulioscopică, osmotică şi chimică, care se bazează pe găsirea concentraţiei molare a soluţiei, adică pe determinarea numărului de particule dintr-o probă determinată de polimer ;

b) metodele difuziunii, sedimentării, filtrării moleculare, viscozimetriei şi metoda optică (difuzia luminii), care se reduc la găsirea dimensiunii medii a particulelor din soluţie.

Dacă vorbim de o greutate moleculară medie trebuie să vorbim însă şi de o lungime medie λ, a macromoleculelor. Ea este determinată de distanţa medie dintre atomii cei mai îndepărtaţi din lanţurile diferit îndoite (fig. 29). Teoria modernă a structurii macromoleculelor ţine seama de toate posibilităţile de transformare ale acestora, considerînd macromoleculele ca unităţi chimice independente, de formă variabilă, flexibile şi în necontenită mişcare proprie a unităţilor cinetice sau a segmentelor din care se compune fiecare macromoleculă. Forma cea mai probabilă a macromoleculelor este aceea de ghem. Ghemele macromoleculare pot fi la rîndul lor strînse sub formă de particule geometrice (sferoidale) sau întinse sub formă de fibre. Flexibilitatea lanţului polimer şi elasticitatea lui sînt determinate de o serie de factori interni între care amintim : natura atomilor care alcătuiesc macromolecula, caracterul repartiţiei atomilor în lanţ, lungimea lanţului, forţele intermoleculare. Dintre factorii externi variabili, presiunea şi temperatura pot influenţa flexibilitatea macromoleculelor. Astfel cu cît temperatura este mai mare, cu atît lanţul este mai flexibil, deoarece prin creşterea temperaturii se măreşte energia mişcării termice a moleculei în general şi a fiecărei unităţi componente în special. Scăderea temperaturii provoacă fenomenul invers.

Particularitatea obţinerii soluţiilor de substanţe macromoleculare, spre deosebire de obţinerea soluţiilor obişnuite, constă numai în faptul că procesul de dizolvare a macromoleculelor este precedat în majoritatea cazurilor de un stadiu special, îmbibarea.

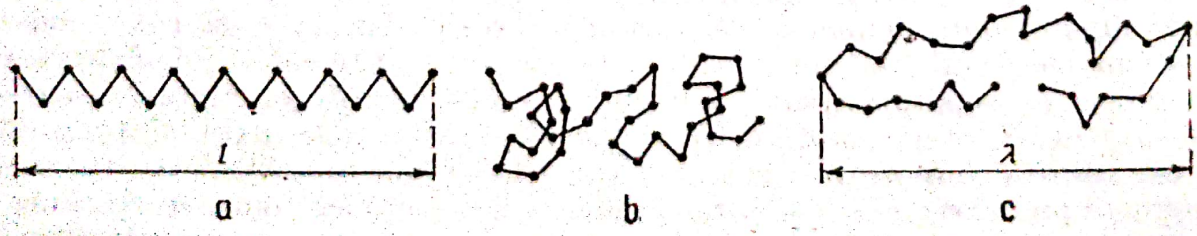


Fig. 29 Formele schematice ale macromoleculelor catenare :
a — desfăşurată ; *b* — ghem ; *c* — formă îndoită.

Scanned with OKEN Scanner

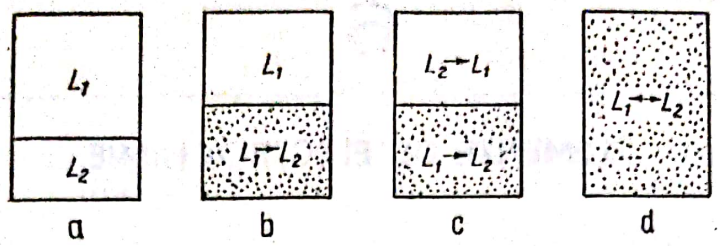


Fig. 30 Schemele celor patru stadii de dizolvare a polimerului înalt L_2 în componenta lichidă L_1.

Întregul proces al dizolvării polimerului poate fi împărţit în patru stadii:

a. stadiul iniţial: sistemul eterogen este bifazic, dizolvant pur şi polimer pur $L_1 + L_2$ (fig. 30);

b. stadiul de îmbibare: sistemul se stratifică în două faze lichide, o fază soluţia de solvent în componenta macromoleculară $L_1 \rightarrow L_2$ (polimerul îmbibat sau gelul), cealaltă fază solventul L_1 pur;

c. stadiul formării celei de a doua soluţii $L_2 \rightarrow L_1$. Acest sistem este de asemenea stratificat în două faze, o fază este cea anterioară, polimerul îmbibat $L_1 \rightarrow L_2$, cealaltă fază este soluţia de polimer în solvent $L_2 \rightarrow L_1$;

d. stadiul dizolvării totale, adică transformarea sistemului eterogen bifazic într-un sistem omogen $L_1 \rightarrow L_2$.

BIBLIOGRAFIE

Ţ i l e n s c h i, S. *Chimie coloidală*. Edit. Tehnică, Bucureşti, 1964.
R u ţ k o v, A.P., *Chimie coloidală*. Edit. Tehnică, Bucureşti, 1960.

Scanned with OKEN Scanner

6.

ELEMENTE DE ELECTROCHIMIE

6.1. SOLUȚII DE ELECTROLIȚI

Substanțele bune conducătoare de electricitate pot fi conductori metalici sau electronici și conductori ionici sau electroliți. În electroliți curentul electric este transportat de către ioni. Pentru a transporta curentul, ionii trebuie să se poată mișca liber, de aceea electroliții sînt conductori electrici numai în soluție sau în stare topită.

Conductibilitățile specifice ale soluțiilor electroliților variază și anume scad cu scăderea concentrațiilor acestora, căci soluțiile diluate conțin mai puțini ioni capabili de a transporta curent decît soluțiile concentrate. Pentru a compara între ele conductibilitățile soluțiilor unor electroliți diferiți este necesar ca ele să fie exprimate în unități care se referă la o anumită cantitate de electrolit (un echivalent); o asemenea mărime se numește conductibilitate echivalentă Λ_c și se exprimă prin relația :

$$\Lambda_c = \gamma \cdot v = \frac{\gamma}{c}$$

în care v este volumul în cm^3 al soluției conținînd un echivalent din electrolitul cercetat, iar c este concentrația soluției, exprimată în echivalenți conținuți în 1 cm^3 (pentru un electrolit mono-monovalent cum este clorura de potasiu (KCl), un echivalent este egal cu un mol, pentru un electrolit monobivalent, de exemplu, sulfatul de potasiu (K_2SO_4), un echivalent este egal cu suma maselor atomice raportată la 2; ionii bi și trivalenți, fer feros (Fe^{2+}), fer feric (Fe^{3+}), poartă două, respectiv trei sarcini electrice și transportă deci de două, respectiv de trei ori mai multă electricitate decît ionii monovalenți).

Conductibilitatea specifică γ este egală cu conductibilitatea unei soluții plasate într-o celulă cu electrozi cu suprafața de 1 cm^2 situați la distanță la 1 cm unul de altul. Ea se exprimă în $\Omega^{-1} \cdot cm^{-1}$, iar conductibilitatea echivalentă în $\Omega^{-1} \cdot cm^2$. Conductibilitatea echivalentă Λ_c a unui electrolit ar trebui să nu varieze cu concentrația (la temperatura constantă). În realitate, Λ_c crește cu diluarea soluției, tinzînd către o valoare maximă la diluție infinită. Se definește, de aceea, o mărime numită conductibilitate echivalentă la diluție infinită Λ_∞, care este o proprietate constantă a fiecărui electrolit.

Conductibilitatea echivalentă la diluție infinită a unui electrolit Λ_∞ este egală cu suma conductibilităților echivalente la diluție infinită λ_+ și λ_- ale ionilor componenți. Fiecare ion din soluție contribuie cu o

Scanned with OKEN Scanner

anumită cantitate, întotdeauna aceeași, la conductibilitatea totală a soluției electrolitului.

$$\Lambda_\infty = \lambda_+ + \lambda_-$$

Această expresie numită legea migrării independente a ionilor este valabilă numai la diluții infinite.

Conductibilitatea echivalentă a unui electrolit depinde numai de vitezele ionilor. Conductibilitățile la diluție infinită sînt direct proporționale cu mobilitățile ionilor.

$$\lambda_+ = K \cdot U_+ \quad \lambda_- = K \cdot U_-$$

sau

$$\Lambda_\infty = K\,(u_+ + u_-)$$

în care K este o constantă universală pentru toți electroliții.

Un rezultat al măsurătorilor de conductibilitate este constatarea că electroliții pot fi împărțiți în două clase : la unii conductibilitatea echivalentă este mare chiar în soluție relativ concentrată și nu variază decît puțin cu concentrația, iar la alții Λ_c în soluție concentrată este mai mică și crește mult la diluare (fără a atinge însă valori comparabile cu ale acelora din prima categorie). Primii au fost numiți electroliți tari, iar ceilalți electroliți slabi. Redăm mai jos Λ_c ale cîtorva electroliți tari și slabi, la diferite concentrații (tabelul 5). Raportul dintre Λ_c la o concen-

TABELUL 5

Conductibilități echivalente, Λ_c (în Ω^{-1} cm²), ale cîtorva electroliți tari și slabi (18°C)

Concentrația C în moli/litru	Electroliți tari			Electroliți slabi	
	Clorura de potasiu KCl Λ_c	Clorura de amoniu NH_4Cl Λ_c	Acetat de potasiu CH_3CO_2K Λ_c	Hidroxid de amoniu NH_4OH Λc	Acid acetic CH_3CO_2H Λc
1,0	98,3	97,0	63,4	0,89	1,32
0,1	112,0	110,7	83,8	3,8	4,6
0,01	122,4	122,1	94,0	9,6	14,3
0,001	127,3	127,3	98,3	28,0	41,0
0,0001	129,1	129,2	100,0	66,0	107,0
0 (Λ_∞)	130,1	129,9	100,1	238,0	350,0

trație oarecare și Λ_∞ se numește *coeficient de conductibilitate*, f_c, și reprezintă acea fracțiune din numărul total posibil de ioni, care sînt liberi într-o soluție de concentrație c, și iau efectiv parte la transportul curentului.

Electroliții tari sînt complet ionizați în soluție apoasă.

Există două cauze independente care fac ca la cele două categorii de electroliți coeficienții de conductibilitate să descrească cînd crește concentrația : la electroliții slabi scade numărul ionilor liberi din soluție, în conformitate cu legea maselor, prin deplasarea echilibrului ionic spre

Scanned with OKEN Scanner

formare de molecule electroneutre. La electroliţii tari scade mobilitatea ionilor, prin interacţiune electrostatică cu ioni de semn contrar. Ionii de semn contrar se pot influenţa reciproc şi în soluţiile electroliţilor slabi, însă în aceste soluţii concentraţia ionilor este mică şi efectul este mult mai slab.

Solvenţii cu constante dielectrice mici nu dizolvă bine electroliţii, iar atunci cînd îi dizolvă dau soluţii care nu conduc bine curentul electric (de exemplu benzenul şi tetraclorura de carbon). Pe de altă parte, solvenţii care formează cu electroliţii soluţii ionizate, bune conducătoare de curent (f_c mare), au uneori constante dielectrice mici (bioxidul de sulf, amoniacul). Alte lichide, deşi au constante dielectrice mai mari (alcoolul etilic) sau foarte mari (acidul cianhridric), sînt solvenţi mediocri pentru electroliţi.

Apa ocupă un rol deosebit printre solvenţi, atît prin puterea ei mare de dizolvare pentru electroliţi cît şi pentru puterea ei mare de ionizare. Toţi solvenţii cu putere de dizolvare şi ionizare mare pentru electroliţi sînt solvenţi polari, adică moleculele lor posedă momente electrice şi sînt deci dipoli electrici. Se admite că legăturile între ioni şi moleculele solventului se fac prin forţe ion-dipol. Dacă aceste forţe ar fi singurele care ar determina solvatarea ionilor, ar fi de aşteptat ca moleculele cu momente electrice mari să solvateze mai tare ionii decît cele cu momente electrice mici. Dar experienţa nu confirmă acest lucru, astfel că momentul electric nu este singurul factor care determină solvatarea ionilor (interacţiunea solvent-solvit). Aceasta s-ar putea datora faptului că solvenţii solvatează inegal cationii şi anionii (proprietăţile excepţionale de solvent pentru electroliţi ale apei se datoresc poate şi faptului că ea solvatează tare atît cationii cît şi anionii).

Starea ideală, în care ionii de semn contrar nu se influenţează reciproc, este o stare limită, atinsă numai la diluţie infinită. În soluţie de concentraţie finită, numai o fracţiune f din numărul total de ioni este disponibilă pentru a determina fenomene ca : transportul electricităţii prin electroliţi sau proprietăţi ale substanţelor în soluţie ca scăderea presiunii de vapori, a punctului de topire şi urcarea punctului de fierbere. Mărimea f se numeşte *coeficient de activitate.* (Se notează cu f coeficienţii de activitate pentru concentraţii molare, pentru concentraţii molale coeficienţii se notează cu γ ; pentru soluţii diluate f şi γ diferă foarte puţin.)

Activitatea a este acea fracţiune din concentraţia c, care contribuie efectiv la fenomenele menţionate :

$$a = c \cdot f$$

Cîmpul electric dezvoltat de un ion în soluţie depinde de concentraţia sa, de valenţa sa, de prezenţa altor ioni în soluţie şi este independent (în soluţii diluate) de natura chimică a ionului. Pentru a ţine seama de aceşti factori s-a introdus noţiunea de tărie ionică I, definită ca jumătate din suma termenilor obţinuţi prin înmulţirea concentraţiilor c ale fiecărui ion din soluţie, cu pătratul valenţei sale z :

$$I = \frac{1}{2} \sum_i c_i z_i^2$$

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile chimice implicate în procesele biologice sînt deseori foarte sensibile la concentraţia ionilor de hidrogen ai mediului.

pH-ul este logaritmul activităţii ionului de hidrogen luat cu semnul negativ (aproximativ, logaritmul concentraţiei ionului de hidrogen)

$$pH = - \lg [H^+]$$

O soluţie apoasă este neutră cînd concentraţiile ionilor de hidrogen şi ale ionilor hidroxil sînt egale :

$$C_{H^+} = C_{HO^-}$$

Punctul neutru în soluţii apoase este la $pH = 7$. O soluţie cu $pH < 7$ este acidă, iar o soluţie cu $pH > 7$ este bazică.

Multe reacţii biochimice se petrec în soluţii neutre, slab acide sau bazice. pH-ul sîngelui omenesc este 7,36 la 25°C. La temperatura corpului de 37°C punctul neutru este la $pH = 6,75$. Lichidele din mediul intern al organismului sînt deci slab bazice. Sucul gastric este puternic acid ($pH = 1,7$), sucul intestinal este bazic ($pH = 8$).

Sînt suficiente cantităţi foarte mici de acid sau de bază tare pentru a schimba concentraţia de ioni de hidrogen a apei din regiunea slab acidă pînă în cea slab bazică. Există însă unele soluţii la care pot fi adăugate cantităţi mari de acid sau bază tare, concentraţia ionilor de hidrogen schimbîndu-se foarte puţin. Astfel de soluţii se numesc soluţii tampon (tabelul 6).

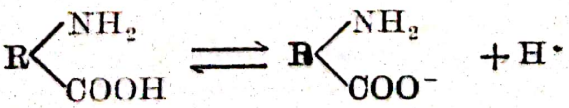
TABELUL 6

Cîteva soluţii tampon uzuale şi domeniile de pH corespunzătoare

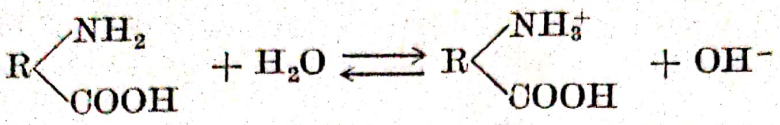
Soluţia tampon	Domeniul de pH
Glicocol-clorhidrat de glicocol	1,0— 3,7
Acid acetic — acetat de sodiu	3,7— 5,7
Citrat disodic — citrat trisodic	5,0— 6,3
Fosfat monosodic — fosfat disodic	5,8— 8,0
Acid boric — borax	6,8— 9,2
Fosfat disodic — fosfat trisodic	11,0—12,0

Sîngele şi alte soluţii fiziologice sînt soluţii tampon. O importantă substanţă tampon din sînge este reprezentată de serumproteine.

Proteinele nu sînt simpli electroliţi ci electroliţi amfoliţi. Prezenţa a două grupe polare opuse în aminoacizi — o grupare bazică (NH_2) şi una acidă (COOH), conferă proteinelor proprietăţi amfotere. În soluţii apoase macromoleculare proteinele se pot disocia în două moduri atît ca acizi, punînd în libertate ioni de hidrogen



cît și ca baze, cînd pun în libertate ioni hidroxil



Semnul și mărimea sarcinii proteinelor nu sînt constante ci depind de concentrația ionilor de hidrogen și hidroxil din mediul apos, adică de pH-ul acestuia.

6.2. POTENȚIALE DE ELECTROD ȘI PILE ELECTRICE

O pilă electrică este o sursă care generează curent electric printr-un proces chimic la care participă un electrolit. În structura unei pile intră doi electrozi. Prin electrod se înțelege în acest caz un conductor electronic împreună cu electrolitul din jurul său. Electrozii sînt în contact electric, în interiorul pilei, prin electroliții lor. Cînd sînt uniți în exteriorul pilei, printr-un conductor electric, prin acesta circulă un curent electric, adică circulă electroni de la electrodul negativ la cel pozitiv. La suprafața de contact dintre fiecare dintre cei doi conductori electronici și electrolitul din jurul său se stabilește o diferență de potențial, numită potențial de electrod. Forța electromotoare (*f.e.m.*) a unei pile este egală cu diferența algebrică a potențialelor celor doi electrozi care o compun.

Se disting două tipuri de pile electrice : pile chimice și pile de concentrație. În cele chimice are loc la fiecare electrod o reacție chimică. Energia chimică a reacției este transformată în energia electrică a pilei. În pilele de concentrație nu are loc aparent o reacție chimică, energia electrică este produsă de transportul solvitului de la o concentrație la alta.

La temperatură constantă lucrul electric maxim este egal cu variația entalpiei libere ΔG a reacției chimice producătoare de curent din pilă.

Lucrul produs de pilă (măsurat în jouli) este egal cu produsul dintre $f \cdot e \cdot m.$ E (măsurată în volți) a pilei și cantitatea de electricitate produsă (în coulombi). Dacă se produc nF coulombi (n reprezintă numărul de sarcini al ionului, iar F numărul lui Faraday = 96 500 coulombi) rezultă :

$$\Delta G = - nFE$$

Dacă *f.e.m.* a unei pile reversibile are o valoare pozitivă, reacția chimică din pilă are loc spontan (decurge în sensul stabilirii echilibrului).

Pentru o reacție în care diferiții reactanți și produși se află în altă stare decît starea standard, entalpia liberă de reacție ΔG este definită de expresia generală

$$\Delta G = \Delta G^0_T + RT \ln \frac{(a_L)^l (a_M)^m \cdots}{(a_A)^a (a_B)^b \cdots}$$

Scanned with OKEN Scanner

în care activităţile a sînt activităţile reactanţilor şi produşilor în orice stare arbitrară, care poate să fie starea iniţială, şi cea finală a reacţiei, iar a, b, l şi m reprezintă numărul de moli din fiecare substanţă A, B, L şi M ce ia parte la reacţia chimică ce decurge izoterm :

$$aA + bB + \ldots \rightleftarrows lL + mM + \ldots$$

Conform condiţiilor care exprimă posibilitatea termodinamică a unui proces, o reacţie decurge spontan de la stînga la dreapta cînd ΔG de reacţie este negativă şi atinge echilibrul cînd $\Delta G = 0$ (la temperatură şi presiune constante).

Pentru a determina potenţialul E al unui electrod reversibil, de exemplu un electrod compus din metalul M, cufundat într-o soluţie apoasă care conţine cationii săi M^+ (la o activitate oarecare $a = x$), se cuplează acest electrod cu un electrod standard de hidrogen (formula electrodului de hidrogen este $Pt|H_2|H^+$) şi se obţine o pilă cu formula

$$M\,|\,M^+(a_M = x)\,\|\,H^+(a_{H^+} = 1)\,|\,H_2(1\text{ atm})\,|\,Pt$$

Aşa-numitul potenţial de electrod $M|M^+$ este în realitate *f.e.m.* a unei pile în care potenţialul celuilalt electrod este în mod convenţional considerat egal cu zero. Dacă în ecuaţia de exprimare a lui ΔG se înlocuiesc termenii ΔG şi ΔG^0 prin mărimile echivalente electrice şi dacă pe de altă parte se consideră că M este forma redusă şi M^+ este forma oxidată a celor două componente ale electrodului şi se notează cu a_{red} şi a_{ox} activităţile acestor două substanţe se obţine relaţia

$$nFE = nFE^0 - RT \ln \frac{a_{ox}(a_{H_2})^{n/2}}{a_{red}(a_{H^+})^n}$$

Cum prin definiţia electrodului standard de hidrogen $a_{H^+} = 1$ şi $a_{H_2} = 1$, ecuaţia de mai sus se reduce la ecuaţia generală (ecuaţia lui N e r n s t)

$$E_{el} = E^0_{el} - \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_{ox}}{a_{red}}$$

În cazul particular considerat aici, M este un metal pur şi deci, prin definiţie, activitatea sa este $a_{red.} = 1$. Ecuaţia devine

$$E_{el} = E^0_{el} - \frac{RT}{nF} \ln a_{ox}$$

mărimea E_{el} poartă numele de potenţial de oxidare al substanţei considerate (în acest caz metalul M).

Potenţialul E_{el} este funcţie de potenţialul de oxidare standard E^0_{el} al substanţei respective şi de activitatea a_{ox} a ionilor din soluţia electrolitului. El reprezintă o proprietate caracteristică a substanţelor.

Scanned with OKEN Scanner

Evident s-ar putea defini în mod similar şi un potenţial de reducere al electrodului. S-a convenit însă, pentru a putea clasa toate metalele într-o singură scară de potenţiale, scara de hidrogen, să se folosească numai potenţiale de oxidare. Metalele sînt aranjate după potenţialele lor standard de oxidare, într-o serie numită seria potenţialelor electrochimice. Fiecare metal dislocuieşte din ionii lor metalele care-i urmează în serie, transformîndu-se el însuşi în ioni şi este dislocuit din ionii săi de metalele care îl preced în serie. Deci fiecare metal transferă electroni ionilor metalelor cu potenţiale de oxidare mai mici decît el. Se numesc metale comune, metalele cu potenţiale de oxidare pozitive mari, care cedează uşor electroni trecînd în ioni şi metale nobile, metalele cu potenţiale de oxidare mici care formează greu ioni.

De asemenea, se pot determina potenţiale de oxidare standard pentru anioni şi nemetale, cărora le dau naştere prin pierdere de electroni. Un nemetal este un oxidant cu atît mai puternic cu cît potenţialul său standard de oxidare este mai negativ.

6.3. PROCESE DE OXIDOREDUCERE

Oxidarea se defineşte ca o pierdere de electroni, iar reducerea ca un cîştig de electroni. Se pot oxida metale, anioni (sau molecule neutre) şi se pot reduce nemetale, cationi (sau molecule neutre). În reacţiile la electrozi se produc oxidări la polul pozitiv (anod) sărac în electroni, deci acceptor de electroni şi se produc reduceri la polul negativ (catod) donor de electroni. Orice oxidare este însoţită de o reducere. Cînd un reactant se oxidează, o cantitate echivalentă din alt reactant se reduce. Aceste reacţii se numesc de oxidoreducere. Reactantul care se oxidează este un agent reducător iar cel care se reduce este un agent oxidant. Reacţia de oxidoreducere constă într-un transfer de electroni de la agentul reducător la agentul oxidant.

Schematic procesul se scrie

$$[Ox] + ne^- \rightleftarrows [Red]$$

Legea acţiunii maselor se scrie :

$$\frac{[Ox]\cdot[e^-]^n}{[Red]} = K$$

sau

$$[e^-]^n = K\frac{[Red]}{[Ox]}$$

Activitatea în electroni liberi $[e^-]$ este infimă, dar în acelaşi timp cu atît mai importantă cu cît raportul $\frac{[Red]}{[Ox]}$ este mai ridicat, adică soluţia

Scanned with OKEN Scanner

este mai bogată în formă redusă. Acești electroni liberi se depun pe electrod care devine negativ. Acest schimb de electroni este echilibrat de un potențial de electrod

$$E = E^0 - \frac{RT}{nF} \ln \frac{[Red]}{[Ox]}$$

E se numește potențial de oxidoreducere sau potențial redox al soluției considerate. E^0 se numește potențial normal de oxidoreducere și reprezintă valoarea pe care o ia potențialul cînd

$$\frac{[Ox]}{[Red]} = 1$$

Dacă se efectuează măsurători de potențiale de oxidoreducere, experiența arată că rezultatele obținute depind de pH. Pentru a exprima potențialul redox în funcție de pH este suficient să remarcăm că ionii H^+ ai soluției participă la fenomenul de oxidoreducere care se reprezintă prin :

$$H_2 \rightleftarrows 2H^+ + 2e^-,$$

ceea ce ne face să admitem că în toate soluțiile apoase există o anumită cantitate de hidrogen molecular avînd activitatea $[H_2]$.

Aplicînd formula potențialului redox

$$E = E^0 - \frac{RT}{nF} \ln \frac{[Red]}{[Ox]}$$

obținem

$$E = E^0 - \frac{RT}{F} \ln \frac{[H_2]^{1/2}}{[H^+]}$$

unde

$$[Ox] = [H^+] \quad [Red] = [H_2]^{1/2} \quad n = 1$$

Se notează :

$$- \ln [H_2] = rH.$$

De unde :

$$E = E^0 + \frac{2{,}3\ RT}{F} \left(\frac{rH}{2} - pH \right)$$

Potenţialul de oxidoreducere, ca şi rH măsoară capacitatea oxidantă a sistemului. Un sistem este reducător dacă rH este cuprins între 0 şi 28,2 şi este oxidant dacă rH este cuprins între 28,2 şi 42,5 (tabelul 7).

TABELUL 7

Valorile rH şi ale potenţialului normal de oxidoreducere pentru cîteva sisteme importante

Sistemul considerat	E° (volţi) (la pH 7)	rH
Electrod de oxigen	0,81	41
Citocrom a	0,29	24
Citocrom c	0,26	23
Acid ascorbic	0,14	18
Acid succinic/Acid fumaric	0	14
Ferment galben	−0,06	12
Acid malic/acid oxalacetic	−0,17	8
Co — Dehidrază I	−0,27	5
Electrod de hidrogen	−0,42	0

Se poate măsura rH pentru diferite celule folosind coloranţi bazici care pătrund natural în elementele vii, dar sînt în număr limitat, sau coloranţi acizi prin microinjecţii. Valoarea găsită depinde de modul în care celula consumă oxigen. Pentru organismele vii din aerul liber sau apă, potenţialul intracelular este de −50 mV.

Prin scăderea aportului de oxigen, el poate scădea temporar pînă la −4 000 mV, cu posibilitatea revenirii la starea normală. Suspensiile bacteriene anaerobe prezintă un rH apropiat de zero. S-a remarcat că dezvoltarea diferitelor microorganisme nu este posibilă decît într-un mediu al cărui potenţial este cuprins între anumite limite.

Reacţiile de fermentaţie sînt dependente de fenomenul de oxidoreducere.

S-a constatat că activitatea hidrolitică a papainei nu se exercită decît mai jos de o valoare rH egală cu 23, în toată gama de rH explorată. Dimpotrivă, acest ferment nu produce condensarea acizilor aminaţi decît pentru valori între 28,5 şi 33,3.

Menţinerea potenţialului redox la o valoare constantă este pentru starea vie o necesitate care este asigurată prin existenţa în interiorul celulelor a unor veritabile substanţe tampon dintre care amintim : cisteina, glutationul, vitaminele C şi B_2 şi lactoflavina.

Din punct de vedere patologic, menţionăm că s-a găsit o scădere a potenţialului redox în anumite nefrite, iar apariţia cataractei pe cristalin este legată de o creştere a potenţialului redox. rH-ul a fost studiat în complicaţiile post-partum şi în afecţiunile neoplazice cînd este net crescut.

Dacă se asamblează doi electrozi compuşi din acelaşi metal şi acelaşi electrolit, de exemplu Ag şi $AgNO_3$, existînd concentraţii diferite în cele două soluţii şi separînd soluţiile printr-o diafragmă care împiedică difuziunea liberă dar permite trecerea ionilor sub acţiunea cîmpului electric, diferenţa de concentraţii dă naştere unui curent în circuitul exterior, fără a avea loc o reacţie chimică globală. La unul dintre electrozi ($a_1 > a_2$)

Scanned with OKEN Scanner

se dizolvă (Ag) şi se formează ioni Ag^+, iar la celălalt electrod se descarcă ioni Ag^+ şi se depune Ag. Potenţialul electrodului din stînga va fi

$$E_1 = E^0 - \frac{RT}{nF} \ln a_1$$

iar al electrodului din dreapta

$$E_2 = E^0 - \frac{RT}{nF} \ln a_2$$

Forţa electromotoare a pilei va fi

$$E = E_1 - E_2 = \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_2}{a_1}$$

E este pozitiv cînd $a_2 > a_1$. Procesul decurge spontan în sensul egalizării concentraţiilor.

E variază cu raportul $\frac{a_2}{a_1}$ al activităţilor ionilor (sau aproximativ al concentraţiilor) şi descreşte treptat tinzînd către zero, cînd $a_2 = a_1$.

BIBLIOGRAFIE

Neniţescu, C. D. — *Chimie generală*. Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1972.

Pauling, L. — *Chimie generală*. Ed. ştiinţifică, Bucureşti, 1972.

Ruţkov, A. P. *Chimie coloidală*. Ed. tehnică, Bucureşti, 1960.

Scanned with OKEN Scanner

7.

FENOMENE DE SUPRAFAȚĂ ȘI DE TRANSPORT ÎN LICHIDE

7.1. FENOMENE LA NIVELUL INTERFEȚELOR

Suprafaţa de separaţie a particulelor unui sistem dispers este principala sa caracteristică fizico-chimică, deoarece aici îşi au sediul toate forţele moleculare de interacţiune cu mediul înconjurător. Moleculele stratului superficial al oricărui corp fiind mai puţin atrase de moleculele înconjurătoare, din cauza poziţiei lor speciale, manifestă o tendinţă de apropiere între ele, mai mare decît celelalte molecule, pentru a compensa lipsa atracţiei moleculelor din interior şi a asigura stratului superficial aceeaşi coeziune ca şi în restul corpului. Această tendinţă sau forţă a moleculelor stratului superficial se numeşte tensiune superficială σ, fiind cea mai importantă caracteristică fizică a moleculelor stratului superficial.

Lichidele posedă în fiecare punct al lor pe lîngă presiunea hidrostatică şi o presiune internă, care este manifestarea directă a coeziunii moleculare. Presiunea internă se poate constata direct în interiorul lichidelor, dar apare mai sugestiv la suprafaţa de separaţie a acestora prin două manifestări principale, tensiunea de vapori şi tensiunea superficială.

7.1.1. TENSIUNEA SUPERFICIALĂ

Tensiunea superficială se exprimă prin raportul dintre energia liberă superficială E şi suprafaţa S: $\sigma = \frac{E}{S}$. Tensiunea superficială reprezintă forţa ce acţionează tangent la suprafaţa liberă a lichidului şi tinde să-i micşoreze suprafaţa. Valoarea tensiunii superficiale variază în limite largi la diferite lichide. Dacă celelalte condiţii rămîn constante ea depinde de natura lichidului şi de natura celeilalte faze cu care vine în contact, adică pe de o parte de mărimea forţelor interioare intermoleculare — de coeziune ale lichidului şi prin urmare de mărimea presiunii interioare, şi pe de altă parte de mărimea forţelor de interacţiune — de adeziune — — dintre moleculele lichidului respectiv şi moleculele celeilalte faze (tabelele 8 şi 9).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 8

Tensiunea superficială (la limita cu vaporii) şi presiunea interioară pentru cîteva lichide la 20°C

Substanţa	σ(dine/cm)	Pi (atm)
Mercur	471,6	40 000
Apă	72,75	11 000
Alcool etilic	22,3	2 400
Eter etilic	16,5	1 400

TABELUL 9

Tensiunea superficială a apei la limita cu diferite lichide

Lichidul	t (°C)	σ (dine/cm)
n — Hexan	20	51,0
n — Octan	20	50,8
Sulfură de carbon	20	48,0
Tetraclorură de carbon	20	45,1
Tetraclorură de carbon	25	43,7
Brom benzen	25	38,1
Benzen	20	35,0
Benzen	25	34,71
Nitrobenzen	20	26,0
Eter etil	20	10,7
n — Octanol	20	8,5
n — Hexanol	25	6,8
Anilină	20	5,85
n— Pentanol	25	4,4
Acetat de etil	30	2,9
Izobutanol	20	2,1
n — Butanol	25	1,8
n — Butanol	20	1,6

Temperatura influenţează puternic tensiunea superficială ; pe măsură ce temperatura creşte tensiunea superficială scade şi devine egală cu zero în apropierea temperaturii critice.

7.1.2. SUBSTANŢE TENSIOACTIVE

Tensiunea superficială a soluţiilor este o mărime foarte complexă care depinde nu numai de natura solventului, de temperatură şi de cealaltă fază limitrofă, dar şi de natura şi concentraţia substanţei dizolvate. În majoritatea cazurilor însăşi compoziţia chimică a soluţiei este alta în stratul superficial decît în adîncime. Dacă considerăm σ tensiunea superficială a soluţiei, σ_0 a solventului pur şi σ′ a substanţei dizolvate, în cazul în care aceasta este un lichid, la dizolvare sînt posibile trei cazuri :

1. $\sigma = \sigma_0$: substanţa dizolvată nu modifică tensiunea superficială a solventului (cazul soluţiei apoase de zahăr).

2. $\sigma > \sigma_0$ — substanța dizolvată mărește tensiunea superficială a solventului (soluții apoase de electroliți).

3. $\sigma < \sigma_0$ — substanța dizolvată micșorează tensiunea superficială a solventului (soluții apoase de substanțe organice polare). Astfel de substanțe se numesc tensioactive.

Proprietatea de tensioactivitate este o consecință atît a structurii substanței dizolvate, cît și a solventului.

Moleculele lichidelor organice, polare, alcooli, acizi, amine, au o structură nesimetrică, avînd alături de radicali hidrocarbonați nepolari, grupe polare (—OH, —COOH, —CHO, —NH_2); comportarea lor la suprafața de separație este funcție de grupele polare sau nepolare care sînt îndreptate spre această suprafață. La întîlnirea dipolilor apei, moleculele polare ale lichidelor organice se orientează cu grupele polare una în fața celeilalte, ceea ce duce la o interacțiune intimă (desemnată prin termenul de hidrofilie) care se manifestă printr-o bună solubilitate a acestor lichide în apă. Aceste molecule pătrund între dipolii apei, slăbind forțele intermoleculare din stratul superficial, ceea ce duce la micșorarea tensiunii superficiale, în măsură cu atît mai mare cu cît este mai mare concentrația soluției (fig. 31).

Organismul uman dispune de două categorii mari de agenți tensioactivi: 1) substanțe care acționează în mod secundar ca agenți tensioactivi — categorie în care intră majoritatea substanțelor metabolizate de organism și ajunse în stadiul de acizi organici. Principiile alimentare, în special lipidele și glucidele, pe măsură ce sînt arse trec prin stadiul de cataboliți acizi, substanțe care joacă rol tensioactiv, scăzînd tensiunea superficială a mediilor în care se află și favorizînd procesele de permeabilitate. 2) Substanțe care dețin un rol special în scăderea tensiunii superficiale. În această categorie intră acizii biliari, acidul glicocolic și taurocolic. Acești acizi formează cu metalele alcaline săruri solubile în apă, de tipul glicocolatului și taurocolatului de sodiu, substanțe puternic tensioactive. Eliminate prin canalul coledoc în duoden, în care tocmai sosește bolul alimentar stomacal, cu lipidele aproape în totalitate nedigerate, sărurile acizilor biliari vor scădea tensiunea superficială a grăsimilor alimentare, fapt care are drept consecință emulsionarea, transformarea lor în bule cu volum din ce în ce mai mic și cu suprafață totală din ce în ce mai mare. Dispunînd de o apreciabilă suprafață la contact, grăsimile astfel emulsionate sînt mai ușor atacate de către lipaza pancreatică, enzimă care ajunge în duoden, exact în zona de deversare a sărurilor biliare.

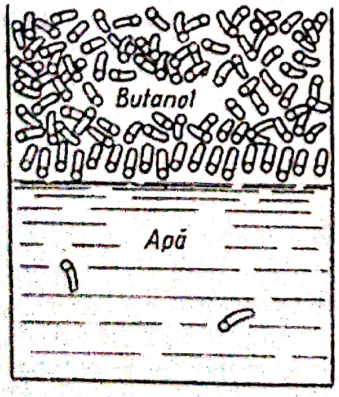


Fig. 31 Orientarea moleculelor de butanol la interfața dintre butanol și apă (după Harkins).

Tensiunea superficială este un fenomen care condiționează permeabilitatea membranelor dializante, schimburile dintre celule și lichidele interstițiale. Substanțele tensioactive favorizează permeabilitatea membranelor, resorbția intestinală. De aceea, o serie de medicamente se administrează împreună cu substanțe tensioactive.

Scanned with OKEN Scanner

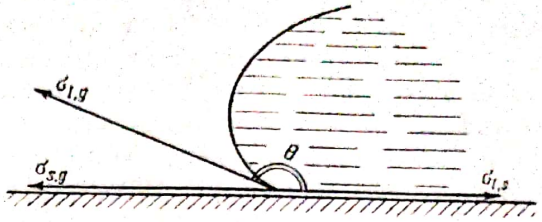


Fig. 32 Unghiul de racord θ și cele trei tensiuni interfaciale $\sigma_{s,g}$, $\sigma_{l,s}$ și $\sigma_{l,g}$ (indicii *s*, *l* și *g* se referă la fazele solid, lichid și gaz).

Principalele fenomene pe baza cărora se măsoară tensiunea superficială și celelalte caracteristici ale suprafeței de separație sînt ascensiunea capilară, udarea, adeziunea și etalarea.

Udarea este unul dintre cele mai importante fenomene capilare, de care sînt legate majoritatea fenomenelor de suprafață. La venirea în contact a unui lichid cu suprafața unui alt corp solid sau lichid se pot prezenta trei cazuri principale de udare care se deosebesc prin mărimea unghiului θ, format de tangentele la cele două suprafețe care vin în contact, într-un punct de intersecție al acestora, numit unghi de racord. Unghiul de racord este legat de tensiunile superficiale sau de tensiunile interfaciale $\sigma_{l,s}$, $\sigma_{l,g}$, $\sigma_{s,g}$ (fig. 32) ale celor trei interfețe care se intersectează prin relația Young-Laplace :

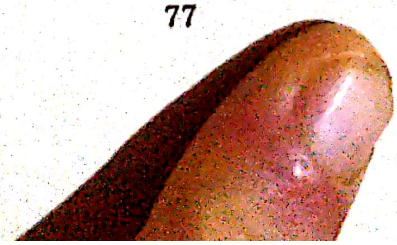
$$\cos\theta = \frac{\sigma_{s,g} - \sigma_{l,s}}{\sigma_{l,g}}$$

7.1.3. FENOMENE DE SORBȚIE

Dintre fenomenele care au loc la suprafața de separație dintre faze în sistemele eterogene prezintă o deosebită importanță fenomenele de sorbție.

Sorbția este un proces spontan de modificare a concentrației componentelor la limita de separare dintre faze în sistemele eterogene. Deși fiecare proces de sorbție începe totdeauna la suprafața de separație dintre faze el se poate termina în două feluri diferite : prin pătrunderea particulelor mobile de sorbat în întreaga grosime a volumului de sorbant sau prin acumularea (uneori sărăcirea) acestor particule numai în stratul superficial de sorbant. În primul caz sorbția se numește în volum sau absorbție, iar în al doilea caz, sorbție superficială sau adsorbție. Absorbția este în fond un proces de dizolvare a unei substanțe în altă substanță fiind rezultatul difuziunii particulelor mobile, care începe la limita de separație dintre cele două faze și se extinde apoi în tot volumul. Fenomenele de absorbție pot fi clasificate după starea de agregare a celor două faze în contact la limita cărora se modifică concentrația unui component ale cărui particule sînt mobile. Adsorbantul poate fi o fază lichidă sau solidă, iar adsorbatul o fază gazoasă, o fază formată dintr-o soluție lichidă. Se definesc cinci sisteme de adsorbție :

1. Gaz /soluție : substanța dizolvată își modifică concentrația la limita dintre soluție și faza gazoasă, formată de cele mai multe ori dintr-un amestec de aer și vaporii solventului.



Scanned with OKEN Scanner

2. Lichid/soluţie : substanţa dizolvată îşi modifică de asemenea concentraţia, dar nu la limita cu vaporii proprii, ci la limita cu celălalt lichid.

3. Lichid 1/lichid 2 : la limita dintre două lichide nemiscibile.

4. Gaz/solid : substanţa fazei gazoase — adsorbatul — se acumulează pe suprafaţa adsorbantului solid.

5. Soluţie/solid : adsorbatul dizolvat în soluţie se concentrează, de asemenea, pe suprafaţa adsorbantului solid.

Adsorbţia pe adsorbanţi solizi dintr-o soluţie care conţine cîteva substanţe dizolvate are loc în ordinea intensităţii cu care sînt adsorbite aceste substanţe, încît există posibilitatea separării componentelor prin analiză cromatografică (proteine, aminoacizi).

Trebuie să se diferenţieze sorbţia fizică de chemosorbţie care este un proces însoţit de formarea unui compus nou. La rîndul său chemosorbţia poate fi absorbtivă şi adsorbtivă.

7.2. FENOMENE DE TRANSPORT ÎN LICHIDE

7.2.1. VISCOZITATEA *

Forţele de atracţie Van der Waals, care se opun deplasării relative a moleculelor vecine, determină apariţia unei frecări interne în lichide, numită viscozitate.

Ca urmare deplasarea relativă a unor straturi de lichid în curgere necesită efectuarea unui lucru mecanic pentru învingerea acestor forţe de frecare internă. Într-un lichid care curge în regim staţionar, de-a lungul unui perete neted pe care-l udă, stratul în imediata vecinătate aderă de suprafaţa peretelui şi rămîne imobil. Păturile mai depărtate se mişcă cu viteze crescînde, apare un gradient de viteză, dv/dx (fig. 33). Lichidul la viteze nu prea mari se deplasează sub formă de lame paralele, curgerea numindu-se laminară. Forţa de frecare dintre straturile de lichid în curgere laminară (F) este proporţională cu suprafaţa de contact (S) dintre straturi şi cu gradientul de viteză (dv/dx). Expresia ei este dată de legea lui Newton :

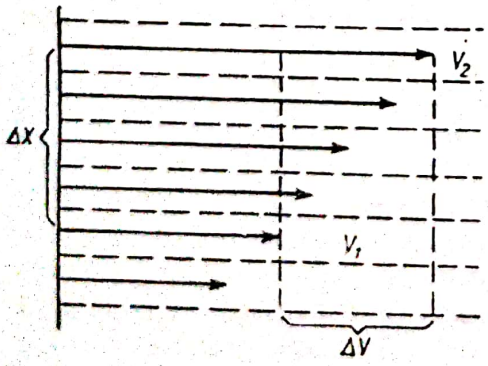


Fig. 33 Variaţia vitezei de curgere laminară în funcţie de distanţa pînă la pereţii tubului.

$$F = \eta \cdot S \cdot \frac{dv}{dx}$$

Coeficientul de proporţionalitate η, numit coeficient de viscozitate, este o constantă caracteristică lichidului. El nu depinde de condiţiile de curgere a lichidului, dar variază în funcţie de temperatură, scăzînd odată cu creşterea acesteia. Unitatea de măsură a coeficientului de viscozitate în sistemul internaţional este numită Poiseuille, (P); $[\eta]_{SI} = N \cdot s \cdot m^{-2} = P$,

* Pentru exemplificări în cazul curgerii sîngelui, a se vedea Anexa 5.

Scanned with OKEN Scanner

notată şi daP = decapoise, avînd în vedere că este de 10 ori mai mare decît o unitate tolerată foarte uzuală : poise = dine·s·cm^{-2}.

Introducerea unui solvit modifică cîmpul de forţe intermoleculare, ceea ce determină modificarea viscozităţii. Pentru caracterizarea viscozităţii soluţiilor se introduc mărimi noi : viscozitatea relativă $\eta_r = \frac{\eta}{\eta_0}$, egală cu raportul dintre viscozitatea soluţiei η şi aceea a solventului, η_0; viscozitatea specifică, $\eta_{sp} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0}$, care caracterizează în mod direct creşterea viscozităţii lichidului datorată prezenţei substanţei dizolvate; viscozitatea redusă, $\frac{\eta_{sp}}{c}$, definită ca raportul dintre viscozitatea specifică a soluţiei şi concentraţia ei.

În cazul soluţiilor reale, creşterea viscozităţii soluţiei cu concentraţia în general nu este prea pronunţată. În cazul soluţiilor coloidale şi macromoleculare, în cazul sistemelor disperse solid — lichid în general, variaţia viscozităţii cu concentraţia particulelor dispersate poate fi considerabilă. La coloizii liofobi şi la sferocoloizii liofili de concentraţii nu prea ridicate această creştere rămîne aproximativ lineară, valoarea viscozităţii reduse rămînînd aproximativ constantă. Aceste soluţii respectă cu aproximaţie destul de bună relaţia lui E i n s t e i n stabilită pentru suspensii : $\eta = \eta_0(1 + k\,\Phi)$, unde Φ reprezintă volumul particulelor dispersate. Valoarea constantei k este 2,5 în cazul suspensiilor şi puţin mai mare decît 2,5 în cazul sferocoloizilor (în cazul proteinelor globulare valoarea lui k variază între 4 şi 10). Soluţiile de coloizi lineari nu respectă formula lui E i n s t e i n , viscozitatea lor creşte rapid cu creşterea concentraţiei, ca urmare nici viscozitatea lor redusă nu rămîne constantă (fig. 34, *a*). Datorită interacţiunii puternice, dintre moleculele substanţei dispersate pe de o parte

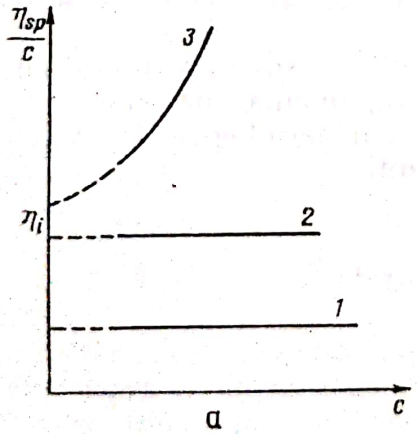


Fig. 34 *a* Variaţia viscozităţii reduse cu concentraţia soluţiei :

1 — suspensii; *2* — sferocoloizi, soluţii de proteine globulare; *3* — lineocoloizi, majoritatea soluţiilor macromoleculare.

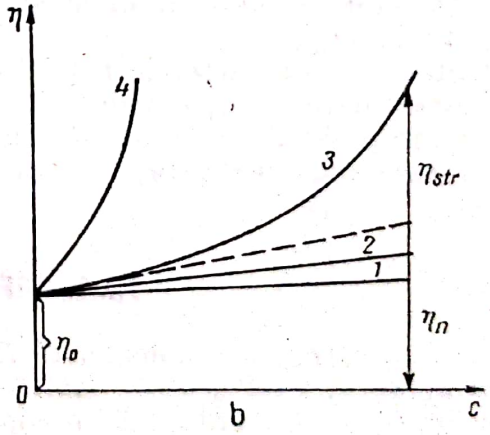


Fig. 34 *b* Aspectul curbelor de viscozitate $\eta = f(c)$ pentru diferite sisteme disperse :

1 — soluţia unei substanţe cu masă moleculară mică; *2* — sol liofob; *3* — soluţie a unei substanţe macromoleculare; *4* — soluţie care se transformă în gel. η_0 = viscozitatea dizolvantului pur; η_n = viscozitatea normală; η_{str} = viscozitatea structurală.

și dintre moleculele dispersoidului și substanței dispersate pe de altă parte, apare o structurare a soluțiilor coloidale. Ca urmare, viscozității normale corespunzătoare curgerii laminare a lichidului i se adaugă o viscozitate, datorată structurării sale, numită viscozitate de structură (fig. 34, *b*).

Indiferent de natura ei orice soluție poate fi caracterizată printr-o viscozitate intrinsecă, definită ca limita viscozității reduse a soluției la diluții infinite : $\eta_i = \lim_{c \to 0} \frac{\eta_{sp}}{c}$. Valoarea viscozității intrinseci depinde de mărimea și forma moleculelor substanței dizolvate : $\eta_i = k \cdot M^{\alpha}$, constantele k și α sînt caracteristice substanței dizolvate într-un anumit solvent. Valoarea lui α depinde în mod sensibil de forma moleculei. În general valorile constantelor k și α sînt aproximativ aceleași în cazul soluțiilor polimerilor din aceeași serie obținute în același solvent. Ca urmare determinarea viscozității intrinseci, prin extrapolarea curbei experimentale de variație a viscozității reduse cu concentrația pentru $c = 0$ (fig. 34, *a*) ne permite aflarea masei moleculare a substanței dizolvate.

Lichidele pure, nestructurate, soluțiile reale și soluțiile macromoleculare respectiv coloidale de concentrații mici se caracterizează prin coeficienți de viscozitate independenți de gradientul de viteză, deci, în curgere laminară, ele se supun legii lui N e w t o n. Aceste lichide se numesc lichide newtoniene. Viscozitatea de structură a soluțiilor macromoleculare respectiv coloidale de concentrații mari scade odată cu creșterea gradientului de viteză. Curgerea laminară a acestor lichide nu respectă legea lui N e w t o n. Asemenea lichide se numesc lichide nenewtoniene.

Dacă viteza medie de curgere a lichidului depășește o anumită valoare critică, curgerea devine turbulentă. Viteza critică la care curgerea devine turbulentă depinde de raza tubului (r), de densitatea (ρ) și de viscozitatea lichidului (η) : $V_{crit} = \mathrm{Re} \cdot \frac{\eta}{\rho \cdot r}$. Numărul lui R e y n o l d s, Re, caracteristic lichidului se determină măsurînd viteza medie la care curgerea devine turbulentă.

Pentru sînge în arterele mari $\mathrm{Re} = 970 \pm 80$. În sistemul circulator turbulența poate să apară deci în aortă, imediat deasupra valvulelor sigmoide, în perioada de expulsie sau în cazuri patologice cînd viscozitatea sîngelui este mult scăzută, ca în anemii.

7.2.2. DIFUZIUNEA

Agitația termică a moleculelor fluidelor asigură o repartiție uniformă a acestora în spațiul ocupat. Existența inegalităților în repartiția moleculelor, pusă în evidență macroscopic prin existența unui gradient de concentrație respectiv de presiune, determină apariția unui transport de substanță dinspre locurile de concentrație, respectiv presiune, mai mare înspre locurile de concentrație, respectiv presiune mai mică. Acest fenomen de transport de substanță, această egalare spontană a concentrațiilor, respectiv a presiunilor, datorată exclusiv agitației termice a moleculelor, se numește difuziune.

Scanned with OKEN Scanner

Acest fenomen de difuziune determină și repartiția uniformă a moleculelor substanței dizolvate într-o soluție. Punînd în contact direct o soluție cu solventul ei, difuziunea va duce la egalarea concentrației substanței dizolvate în tot spațiul ocupat de ansamblul solvent-soluție.

Cantitatea de substanță ce difuzează prin suprafața S în unitatea de timp, numită și viteză de difuziune sau flux de difuziune, depinde de mărimea suprafeței S și de mărimea gradientului de concentrație, $\frac{dc}{dx}$, ce determină acest transport :

$$\frac{dm}{dt} = -D \cdot S \frac{dc}{dx}$$

Formula reprezintă expresia matematică a primei legi a lui F i c k. Semnul minus ne arată că fluxul de difuziune este îndreptat dinspre locul cu concentrație mai mare înspre locul cu concentrație mai mică. Constanta D, numită coeficient de difuziune, este caracteristică substanței care difuzează.

Transportul de substanță duce la modificarea concentrației în timp în fiecare punct al spațiului ocupat de ansamblul soluție-solvent, rezultatul final fiind uniformizarea concentrației (fig. 35). Legea a doua a lui F i c k arată că variația în timp a concentrației în orice punct este proporțională cu variația în spațiu a gradientului de concentrație :

$$\frac{dc}{dt} = -D \cdot \frac{d^2c}{dx^2}$$

Constanta de difuziune se determină experimental în general pe baza acestei formule, cunoscînd distribuția de concentrație ce se stabilește într-un anumit interval de timp. Ea variază direct proporțional cu temperatura și invers proporțional cu volumul respectiv masa particulelor

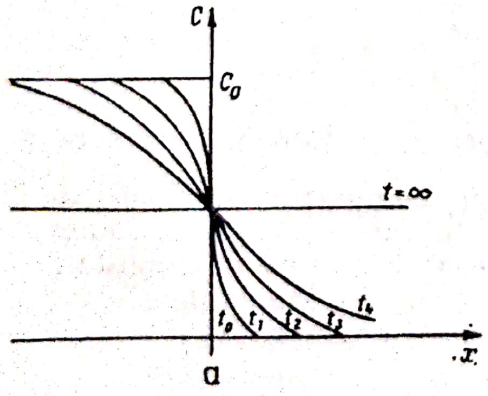


Fig. 35 *a* Distribuția spațială a concentrației la diferite momente de timp ($0 < t_1 < t_2 < t_3 < t_4 < \infty$) după începerea procesului de difuziune în urma punerii în contact a soluției cu solventul său.

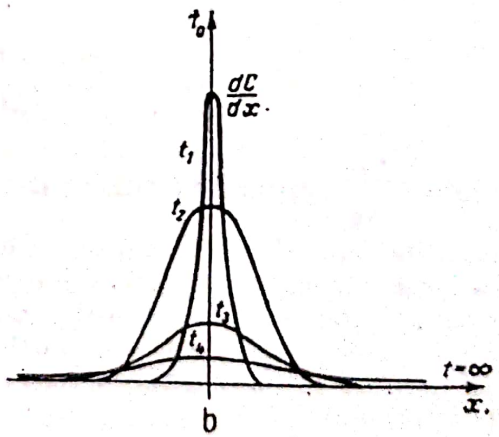


Fig. 35 *b* Variația în spațiu a gradientului de concentrație la diferite momente de timp ($0 < t_1 < t_2 < t_3 < t_4 < \infty$) după începerea procesului de difuziune în urma punerii în contact a soluției cu solventul său.

care difuzează; depinde și de forma particulelor dar este independentă de concentrație. Din prima lege a lui F i c k se vede că constanta D este numeric egală cu cantitatea de substanță difuzată în unitatea de timp printr-o suprafață unitară sub acțiunea unui gradient de concentrație egal cu unitatea. Unitatea de măsură a constantei de difuziune este m^2s^{-1}, dar în practică se utilizează de obicei unitățile cm^2s^{-1} sau chiar $cm^2 \cdot zi^{-1}$. D este de ordinul $10^{-5}cm^2\ s^{-1}$ pentru soluții reale, $10^{-6}\ cm^2\ s^{-1}$ pentru soluțiile coloidale liofobe și $10^{-7}cm^2\ s^{-1}$ pentru soluțiile macromoleculare (tabelul 10).

TABELUL 10

Coeficienții de difuziune ai unor substanțe micro- și macromoleculare în apă

Substanța	$D \times 10^5$ (cm^2zi^{-1})	Substanța	$D \times 10^5$ (cm^2s^{-1})
KCl 0,1 N	1,59	Lactalbumină	0,106
HCl 0,1 N	2,71	Lactoglobulină	0,073
NaCl 0,05 N	1,39	Serumalbumină	0,061
$Fe(OH)_3$ ($pH = 5$)	0,61	Uree	0,035
Ovalbumină ($pH = 8$)	0,41	Hemocianină	0,014

Dependența de mărimea particulelor, în cazul sistemelor coloidale cu particule de formă sferică, este dată de relația lui E i n s t e i n : $D = \frac{kT}{6\pi\eta r}$, unde k este constanta lui B o l t z m a n n. Înseamnă că viteza de difuziune a moleculelor scade odată cu creșterea dimensiunilor lor.

Diferențele între vitezele de difuziune ale moleculelor mici și mari sînt mult crescute dacă soluția este pusă în contact cu solventul său prin intermediul unei membrane. Fluxul de difuziune prin membrană este dat tot de prima lege a lui F i c k, scrisă însă sub o formă puțin schimbată :

$$\frac{\Delta m}{\Delta t} = k \cdot S \cdot \Delta c$$

unde $\frac{\Delta m}{\Delta t}$ reprezintă fluxul de difuziune prin suprafața S a membranei; Δc diferența de concentrație dintre cele două compartimente, separate de membrană, iar k este coeficientul de permeabilitate a membranei, numeric egal cu fluxul de substanță care traversează o unitate de suprafață de membrană sub acțiunea unei diferențe de concentrații egale tot cu unitatea. El depinde de natura substanței ce difuzează și de natura și starea membranei.

O membrană permeabilă în aceeași măsură pentru moleculele solventului și solvitului joacă rolul unei simple rezistențe în calea transportului de substanță. În general însă membranele sînt permeabile în măsură diferită pentru substanțe diferite. O membrană permeabilă pentru anumite molecule și impermeabilă pentru altele se numește membrană selectivă.

Scanned with OKEN Scanner

Membrana permeabilă pentru solvent şi impermeabilă pentru solvit o numim membrană semipermeabilă. Membrană semipermeabilă în sensul strict al cuvîntului înseamnă membrană permeabilă numai pentru apă. În general însă o membrană permeabilă pentru apă şi cristaloizi dar impermeabilă pentru coloizi şi macromolecule se numeşte tot semipermeabilă, incluzînd în termenul de solvent ansamblul substanţelor dizolvate pentru care membrana este permeabilă.

Membranele semipermeabile se pot clasifica în membrane naturale (membrane biologice) şi membrane artificiale, care pot fi organice sau anorganice. În cazul organismelor vii rolul membranei semipermeabile poate fi jucat de bariere biologice semipermeabile de complexităţi diferite: bariere policelulare (bariera intestinală), bariere monocelulare (peretele capilar), membrane celulare, membranele diferitelor organite celulare.

7.2.3. OSMOZA

Înţelegem prin osmoză un fenomen de difuziune selectivă, care priveşte moleculele solventului, fenomen condiţionat de existenţa unei membrane semipermeabile.

Punem în contact o soluţie cu solventul său ori două soluţii de concentraţii diferite prin intermediul unei membrane semipermeabile. Substanţa dizolvată nu se poate repartiza uniform în spaţiul ocupat de sistem, difuzia ei fiind împiedicată de membrana semipermeabilă, impermeabilă pentru ea. Membrana fiind însă permeabilă pentru solvent, apare un flux de solvent dinspre compartimentul unde concentraţia lui este mai mare (compartimentul ocupat de solvent respectiv de soluţia mai puţin concentrată) înspre compartimentul unde concentraţia lui este mai mică (compartimentul soluţie respectiv soluţie mai concentrată). Dacă nu există cauze externe, care să o împiedice, osmoza continuă pînă la egalarea concentraţiilor de-o parte şi de alta a membranei semipermeabile. Ea poate fi împiedicată exercitînd presiune asupra soluţiei şi determinînd astfel apariţia unui flux de solvent, contrar fluxului osmotic. Dacă fluxul de solvent, datorat presiunii exercitate asupra soluţiei, egalează fluxul osmotic, sistemul solvent-soluţie ajunge într-o stare de echilibru dinamic.

Prin definiţie, numim presiune osmotică presiunea ce trebuie exercitată asupra soluţiei pentru a o aduce în echilibru cu solventul pur, separat de ea printr-o membrană semipermeabilă.

Fenomenul de osmoză poate fi pus în evidenţă cu ajutorul unui dispozitiv simplu (fig. 36). Într-un vas (1), ce are în partea inferioară o membrană semipermeabilă, iar în partea superioară se termină cu un tub vertical subţire, se introduce o soluţie apoasă de glucoză. Vasul se introduce într-un recipient (2), ce conţine

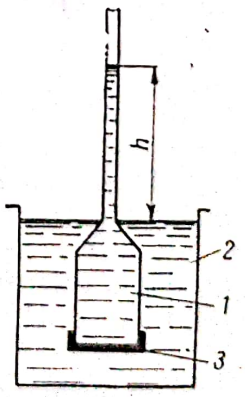


Fig. 36 Osmometru: *1* — soluţie de glucoză; *2* — apă; *3* — membrana semipermeabilă.

Scanned with OKEN Scanner

numai apă. Fluxul osmotic se pune în evidenţă prin creşterea volumului soluţiei din vasul 1, ceea ce determină ridicarea nivelului lichidului în tubul vertical. Presiunea hidrostatică a coloanei de lichid, de înălţimea h, din vasul 1, măsoară presiunea osmotică a soluţiei din vasul 2.

Explicarea molecular-cinetică a fenomenului de osmoză este evidentă. Datorită prezenţei substanţei dizolvate, ale cărei molecule dezvoltă şi ele o presiune (π), presiunea dezvoltată de moleculele de solvent în soluţie p, este mai mică decît cea dezvoltată de acestea în lipsa substanţei dizolvate, p_0. Numărul moleculelor de solvent ce ajung în unitatea de timp la membrana semipermeabilă este mai mic în vasul 1 decît în vasul 2. Sub acţiunea unei presiuni hidrostatice exercitate asupra soluţiei din vasul 1 (de către solventul difuzat sau din afară) creşte numărul moleculelor de solvent ce ajung în unitatea de timp la membrana semipermeabilă. Cînd numărul acestora egalează numărul moleculelor de solvit ce ajung în unitatea de timp la membrana semipermeabilă în vasul 2, se stabileşte un echilibru dinamic între cele două compartimente. Presiunea hidrostatică necesară stabilirii echilibrului osmotic este numeric egală cu scăderea presiunii dezvoltate de moleculele de solvent datorată prezenţei substanţei dizolvate, adică cu presiunea dezvoltată de moleculele acesteia din urmă: $\pi = p_0 - p$.

Este de remarcat că presiunea osmotică nu se observă decît atunci cînd soluţia este în contact cu solventul pur prin intermediul unei membrane semipermeabile. Însăşi noţiunea de presiune osmotică nu este perfect determinată decît după precizarea calităţilor membranei semipermeabile de care depinde accepţiunea denumirii „solvent" (vezi § 7.2.2).

Legile presiunii osmotice

Presiunea osmotică depinde de concentraţia molară a soluţiei şi de temperatură. La o anumită temperatură, presiunea osmotică a unei soluţii diluate variază direct proporţional cu concentraţia molară: $\pi = k' \cdot \frac{c}{M}$. La temperaturi nu prea ridicate variaţia presiunii osmotice cu temperatura este tot lineară: $\pi = k'' \cdot T$. Din contopirea celor două legi empirice rezultă legea lui Van't Hoff şi Pfeffer:

$$\pi = K \cdot \frac{c}{M} \cdot T = K \cdot C \cdot T = K \cdot \frac{n}{V} \cdot T$$

unde M este masa molară, c concentraţia ponderală iar C concentraţia molară a soluţiei; n reprezintă numărul de moli de substanţă dizolvată în volumul V al soluţiei iar T temperatura absolută. Constanta experimentală K este numeric egală cu constanta universală a gazelor: R. Legea lui Van't Hoff poate fi scrisă deci sub forma:

$$\pi \cdot V = n \cdot R \cdot T$$

ea fiind formal identică cu legea gazelor perfecte. Presiunea osmotică a unei soluţii diluate este numeric egală cu presiunea pe care ar dezvolta-o

Scanned with OKEN Scanner

moleculele substanței dizolvate dacă în starea gazoasă ar ocupa un volum egal cu volumul soluției.

Din formulă se vede că valoarea presiunii osmotice la o anumită temperatură nu depinde de natura substanței dizolvate ci numai de concentrația molară a acesteia, adică de numărul de molecule de solvit din unitatea de volum.

Soluția care conține un număr de particule osmotic active egal cu numărul lui A v o g a d r o se numește soluție osmolară. În cazul în care substanța dizolvată este alcătuită din molecule mici nedisociate, soluția osmolară se confundă deci cu cea molară. Presiunea osmotică a unei soluții osmolare la 0°C este de 22,4 atm.

Măsurînd presiunea osmotică a soluției se poate determina numărul de particule de solvit. Măsurînd presiunea osmotică a unei soluții de concentrație ponderală cunoscută, putem afla masa molară M, a substanței dizolvate, avînd în vedere că, presiunea osmotică redusă $\frac{\pi}{c}$, independentă de concentrație, variază invers proporțional cu aceasta :

$$\frac{\pi}{c} = \frac{R \cdot T}{M}.$$

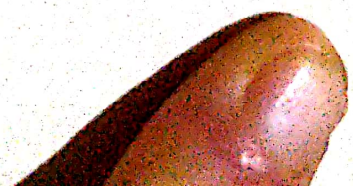
La concentrații molare și temperaturi egale, presiunea osmotică a două soluții diferite (avînd însă solventul comun) este aceeași. Asemenea soluții se numesc izotonice. Puse în contact prin intermediul unei membrane semipermeabile, ele se caracterizează prin absența fluxului de solvent prin membrană. Mediul cu presiunea osmotică mai mică se numește hipotonic față de cel cu presiunea osmotică mai mare, iar acesta hipertonic față de cel cu presiunea osmotică mai mică. Puse în contact prin intermediul unei membrane semipermeabile întotdeauna apare un flux de solvent dinspre mediul hipotonic spre cel hipertonic.

Travaliul osmotic

Osmoza reprezintă un fenomen de transport de substanță. Acest transport de substanță se realizează prin efectuarea unui lucru mecanic, numit travaliu osmotic. Punînd în contact două medii de presiuni osmotice, deci de concentrații molare diferite prin intermediul unei membrane semipermeabile, apare în mod spontan un flux de solvent ce duce la diluarea soluției mai concentrate. Travaliul osmotic efectuat de sistem se poate calcula cunoscînd presiunile osmotice respectiv concentrațiile molare inițiale și finale :

$$W = R \cdot T \cdot \log \frac{\pi_f}{\pi_i} = R \cdot T \cdot \log \frac{c_f}{c_i}$$

Pentru concentrarea unei soluții, pentru vehicularea unui solvent contra fluxului osmotic, trebuie efectuat un lucru mecanic, numit travaliu contraosmotic, egal cu lucrul osmotic efectuat de sistem la diluarea soluției, respectiv la vehicularea solventului în sensul fluxului osmotic.



Limitele de aplicabilitate a legilor osmozei

Legile osmozei se aplică numai în cazul soluţiilor ideale, deci în cazul soluţiilor reale numai la diluţii mari (concentraţii mici).

La temperaturi mai ridicate decît 40°C legile osmozei nu sînt respectate.

Legile osmozei nu se pot aplica soluţiilor de electroliţi, deoarece în urma procesului de disociere se modifică numărul particulelor osmotic active în unitatea de volum. Legea lui Van't Hoff trebuie deci modificată introducînd un factor de corecţie i, dependent de gradul de disociere al electrolitului:

$$\pi \cdot V = i \cdot n \cdot R \cdot T$$

Soluţiile macromoleculare nu respectă legea lui Van't Hoff; presiunea osmotică redusă a soluţiilor macromoleculare variază în funcţie de concentraţia ponderală a soluţiei:

$$\frac{\pi}{c} = \frac{R \cdot T}{M} + B \cdot c,$$

unde valoarea constantei B depinde de intensitatea interacţiunii dintre moleculele solventului şi solvitului (fig. 37). Este de remarcat că determinarea experimentală a variaţiei presiunii osmotice reduse în funcţie de concentraţie, ne permite şi în cazul acesta determinarea masei molare a solvitului prin simpla extrapolare a curbei experimentale pentru cazul $c = 0$. Condiţia corectitudinii determinării este ca să se lucreze la pH-ul izoelectric al macromoleculei dizolvate.

Dacă macromolecula dizolvată este un polielectrolit disociat, deci încărcat electric, prezenţa acesteia determină o repartiţie inegală a ionilor difuzibili de-o parte şi de alta a membranei semipermeabile şi stabilirea unui echilibru de membrană, numit echilibru Donnan (vezi § 10.4). Ca urmare apare o diferenţă de potenţial electric la nivelul membranei (potenţial de membrană) şi un dezechilibru osmotic privind presiunea osmotică a ionilor mici difuzibili prin membrană. Datorită prezenţei

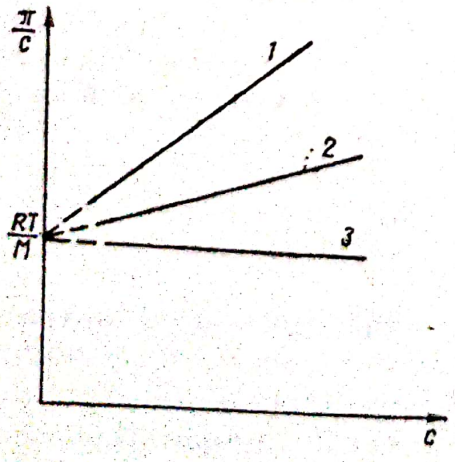


Fig. 37 Variaţia presiunii osmotice reduse cu concentraţia soluţiei a aceleiaşi substanţe dizolvate în trei solvenţi diferiţi, intensitatea interacţiunii dintre moleculele solventului şi solvitului fiind puternică (1), slabă (2) respectiv foarte slabă (3).

Scanned with OKEN Scanner

polielectrolitului disociat, o parte din ionii mici se vor comporta ca „nedifuzibili" prin membrana semipermeabilă şi vor determina apariţia unui exces de presiune osmotică.

Polarizarea membranelor biologice semipermeabile in vivo, precum şi proprietatea unora dintre aceste bariere semipermeabile (bariera intestinală, pielea de broască), de a lăsa să treacă anumite substanţe numai într-un singur sens, numită permeabilitate ireciprocă, limitează aplicabilitatea legilor osmozei, stabilite pentru soluţii ideale, în cazul barierelor biologice.

Determinarea presiunii osmotice

La determinarea presiunii osmotice a substanţelor cu masă moleculară mare sînt utilizate osmometre de diferite tipuri (dispozitive de genul celui prezentat pe fig. 36, vasul 1 fiind pus în legătură cu un manometru). Metodele de determinare a presiunii osmotice în aceste condiţii pot fi statice sau dinamice. Metoda statică se bazează pe măsurarea directă a presiunii hidrostatice necesare instalării echilibrului osmotic. Utilizînd metoda dinamică se exercită o contrapresiune asupra soluţiei sau o subpresiune asupra solventului, urmărind realizarea echilibrului osmotic, deci anularea fluxului de solvent prin membrană.

La soluţiile reale care conţin substanţă cu masă moleculară mică presiunea osmotică se determină în mod indirect, prin metoda crioscopică. Se ştie că temperatura de congelare a soluţiei este întotdeauna mai scăzută ca temperatura de congelare a solventului pur. Conform legii lui Raoult, coborîrea punctului de congelare ΔT (coborîre crioscopică), este proporţională cu concentraţia molară a soluţiei : $\Delta T = K_c \frac{c}{M}$. Constanta K_c, numită constantă crioscopică, este caracteristică solventului. Ea este numeric egală cu coborîrea punctului de congelare a unei soluţii ideale molare. În cazul apei $K_c = -1{,}86°C$. Ţinînd cont de faptul că presiunea osmotică a unei soluţii ideale molare este de 22,4 atm cunoaşterea coborîrii crioscopice ne permite calculul presiunii osmotice:

$$\pi = \frac{22{,}4}{1{,}86} \cdot \Delta T \approx 12 \cdot \Delta T \text{ atm}$$

Determinînd coborîrea crioscopică, putem afla şi concentraţia molară a soluţiei exprimate în osmoli :

$$C = \frac{c}{M} = \frac{\Delta T}{K_c} OsM$$

Presiunea osmotică a plasmei sanguine

Coborîrea crioscopică a plasmei sanguine normale este în jur de $-0{,}56°C$, ceea ce corespunde unei concentraţii molare de 0,3 OsM şi unei presiuni osmotice de 7,6 atm (la temperatura de 37°C). Aceasta este presiunea osmotică pe care ar dezvolta-o plasma sanguină pusă în contact cu apa pură prin intermediul unei membrane strict semipermeabile (permeabilă numai pentru apă).

Scanned with OKEN Scanner

Plasma sanguină reprezintă o soluţie apoasă de ioni (Na^+, K^+, Ca^{++}...), de molecule mici nedisociate (glucoză, aminoacizi) şi de macromolecule proteice (albumine şi globuline). Presiunea osmotică a plasmei sanguine (π_{pl}) se compune deci din presiunea osmotică datorată moleculelor mici nedisociate, presiunea osmotică datorată ionilor şi presiunea osmotică a macromoleculelor proteice numită şi presiune coloidosmotică sau oncotică (π^{co}_{pl}) :

$$\pi_{pl} = \Sigma\pi_{\substack{\text{molecule}\\ \text{nedisociate}}} + \Sigma\pi_{\text{ioni}} + \pi^{co}_{pl}$$

$$\pi^{co}_{pl} = \Sigma\pi_{\text{macromolecule}} \approx \pi_{\text{albumine}} + \pi_{\text{globuline}}$$

La crearea presiunii coloidosmotice albuminele contribuie în proporţie de 65 %, iar globulinele cu aproximativ 35 % din presiunea coloidosmotică totală. Rezultă că presiunea coloidosmotică a plasmei suferă modificări nu numai la schimbarea concentraţiei totale a proteinelor plasmatice ci şi la modificarea raportului albumină/globulină.

În organism plasma sanguină se găseşte într-un teritoriu vascular separat, printr-o barieră semipermeabilă monocelulară, de spaţiile interstiţiale. Această barieră semipermeabilă monocelulară este permeabilă nu numai pentru apă ci şi pentru molecule mici şi ioni. Raportînd noţiunea de solvent la această barieră, toate moleculele mici şi toţi ionii din plasmă fac parte din solvent. La nivelul ţesuturilor acest „solvent" se găseşte şi de partea exterioară a peretelui capilar formînd lichidul interstiţial. Presiunea osmotică a plasmei sanguine, dezvoltată de aceasta faţă de lichidul interstiţial prin peretele capilar, este egală cu presiunea coloidosmotică a plasmei sanguine, π^{co}_{pl}. Valoarea presiunii coloidosmotice este relativ mică, ea reprezintă doar 0,5 % din presiunea osmotică totală a plasmei sanguine, adică ~ 0,037 atm ≈ 28 mmHg. Cu toate acestea ea are o importanţă cu totul deosebită în reglarea unor procese biologice esenţiale.

Rolul osmozei în procesele de transport prin capilare

Sîngele are o anumită presiune hidrostatică, determinată de contracţia inimii şi de tensiunile peretelui capilarului (p_s). Presiunea hidrostatică a sîngelui are valoarea de 32 mmHg în capilarul arterial şi de 12 mm Hg în capilarul venos. Această presiune determină un proces de ultrafiltrare, un transport de lichid dinspre lumenul capilar înspre spaţiul interstiţial. Presiunea hidrostatică a lichidului interstiţial (p_{li}) ar determina un transport de lichid în sens opus, dar valoarea ei este mult mai mică (1—9 mmHg). Presiunea coloidosmotică a plasmei determină un proces de reabsorbţie a lichidului. Valoarea presiunii coloidosmotice a lichidului interstiţial (π_{li}) care ar determina un transport de lichid în sens opus, este mult mai mică (0,1—5 mm Hg). Sensul actual, real în porţiunea respectivă a capilarului, al transportului de lichid (apă + molecule mici + ioni) este determinat de sensul rezultantei tuturor presiunilor menţionate :

$$P = p_s - \pi^{co}_{pl} - p_{li} + \pi_{li}$$

Scanned with OKEN Scanner

Cînd $P > 0$ are loc un transport de lichid dinspre lumen înspre spaţiul interstiţial (ultrafiltrare), cînd $P < 0$ are loc un transport de lichid dinspre spaţiul interstiţial înspre lumenul capilar (reabsorbţie).

În principal intervin de fapt două presiuni şi anume presiunea hidrostatică a sîngelui şi presiunea coloidosmotică a proteinelor plasmatice, deci $P \approx p_s - \pi_{pl}^{co}$. În figura 38, *b* se vede o reprezentare schematică a distribuţiei acestor presiuni la trecerea capilarului arterial în capilar venos. După cum se observă, sensul transportului de lichid este diferit, după cum este vorba de porţiunea venoasă sau porţiunea arterială a capilarului, deoarece presiunea hidrostatică a sîngelui are valori diferite în cele două teritorii. În porţiunea arterială a capilarului predomină presiunea hidrostatică a sîngelui ($P > 0$), deci are loc un fenomen de ultrafiltrare; în porţiunea venoasă a capilarului predomină presiunea coloidosmotică a proteinelor plasmatice ($P < 0$), deci are loc reabsorbţia.

Luînd în consideraţie datele de mai sus ne putem explica mecanismul edemelor, declanşate de scăderea concentraţiei proteinelor sanguine şi trecerea lichidului intravascular în spaţiile interstiţiale sub influenţa presiunii coloidosmotice a proteinelor prezente în fluidul interstiţial. Aceste efecte pot apărea şi în inaniţia severă, cînd se produce o creştere ponderală prin reţinerea apei în ţesuturi.

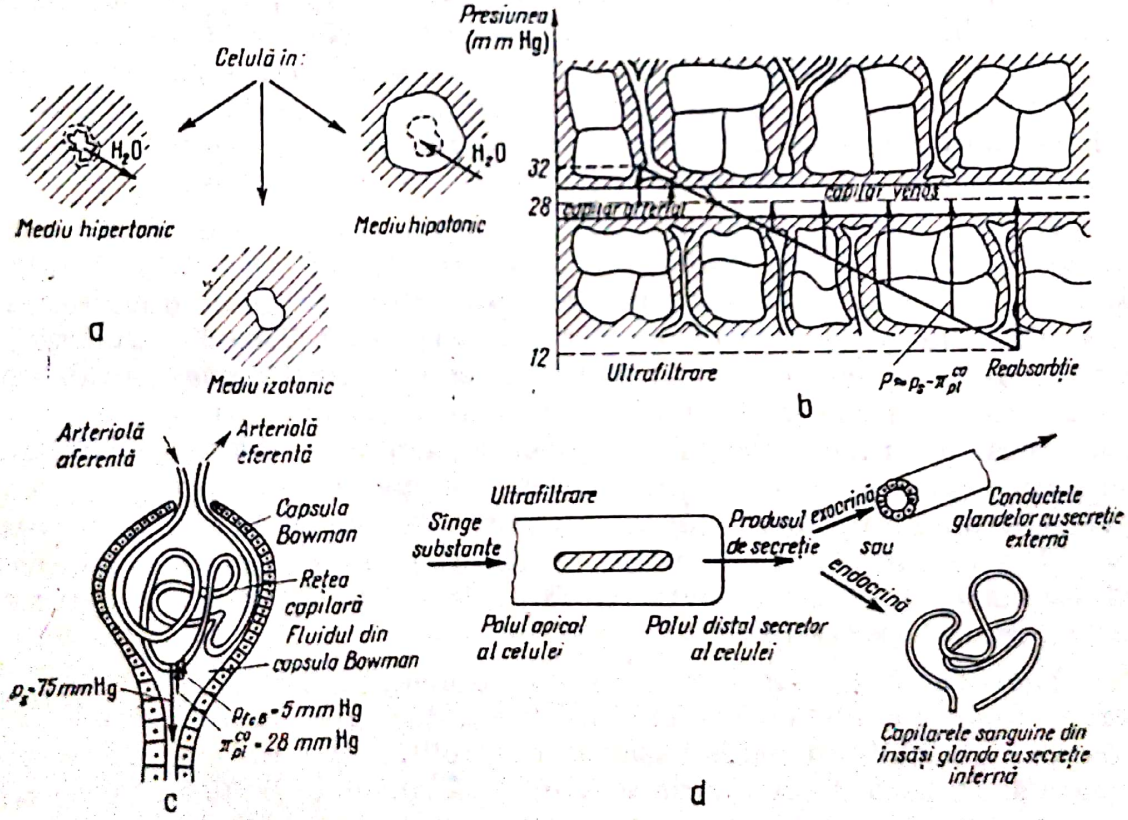


Fig. 38 Rolul presiunii osmotice în diferite fenomene fiziologice şi fiziopatologice :

a — Rolul presiunii osmotice în asigurarea izovolemiei celulare; *b* — Reprezentarea schematică a distribuţiei presiunilor ce determină transportul de fluid la trecerea capilarului arterial în capilar venos; *c* — Reprezentarea schematică a presiunilor care determină procesul de ultrafiltrare la nivelul glomerulului renal; *d* — Reprezentarea schematică a proceselor de secreţie glandulară.

Nefronul este format din glomerulul renal și din tubii renali. În prima etapă a elaborării urinii, care constă într-un proces de ultrafiltrare, intervine formațiunea numită glomerul renal. El este alcătuit din capsula lui B o w m a n (sac endotelial format din două foițe) în interiorul căreia pătrunde arteriola aferentă, care se desface într-o foarte vastă rețea capilară și iese sub forma arteriolei eferente. În figura 38, *c* se vede o reprezentare schematică a glomerulului renal și a presiunilor care determină procesul de ultrafiltrare. Fluidul din capsula B o w m a n are aceeași compoziție cu plasma sanguină, cu excepția proteinelor. Deci, după cum se observă, presiunii hidrostatice a sîngelui (p_s) i se opune presiunea coloidosmotică a plasmei (π_{pl}^{co}) și presiunea hidrostatică a fluidului din capsula B o w m a n n (p_{fcB}). Procesul de ultrafiltrare are loc sub influența presiunii P:

$$P = p_s - \pi_{pl}^{co} - p_{fcB} = p_{pl} - (\pi_{pl}^{co} + p_{fcB})$$

Ținînd cont de valorile presiunilor ce intervin, $p_s = 75$ mm Hg, $\pi_{pl}^{co} = 28$ mm Hg și $p_{fcB} = 5$ mmHg, rezultă o presiune de ultrafiltrare $P = 42$ mm Hg. Se observă că perturbări în elaborarea urinii pot apărea dacă presiunea hidrostatică a sîngelui din rețeaua capilară din glomerul, p_s, devine mai mic decît suma celorlalte două presiuni, $\pi_{pl}^{co} + p_{fcB}$, $(P < 0)$, ori datorită scăderii tensiunii arteriale ori datorită perturbării presiunii coloidosmotice a plasmei sanguine sau în cazul leziunilor barierei biologice semipermeabile (produse de infecții, de procese degenerative).

Etapa a doua în elaborarea urinii constă în concentrarea ei. În acest proces joacă un rol important absorbția transcapilară a apei în circulația peritubulară, datorită presiunii coloidosmotice a sîngelui din arteriola eferentă, care se răspîndește într-o rețea deasă de capilare în jurul tubilor renali. Intervin și schimburi hidrominerale. Ultrafiltratul, străbătînd tubul urinifer, tinde să-și echilibreze presiunea osmotică cu aceea a țesutului renal, a cărui osmolaritate crește de la partea corticală la cea papilară. Această echilibrare are loc prin bariera semipermeabilă reprezentată de peretele tubului urinifer a cărui permeabilitate pentru apă și Na^+ variază de-a lungul tubului. În anumite stadii intervine și reglarea endocrină, determinînd un transport activ de Na^+ deci și un fenomen de contraosmoză, asociat cu acesta.

Deficiențele în elaborarea urinii, care merg pînă la oprirea completă sau aproape completă a excreției de urină, duc rapid la accidente grave: uremie, dezechilibru acido-bazic și electrolitic. Anuria prelungită este mortală. În cazurile de anurie se utilizează rinichiul artificial în vederea dezintoxicării sîngelui. Acesta realizează epurarea sîngelui printr-un proces de dializă. Sîngele se pune în contact cu o soluție salină de concentrație bine determinată (cu osmolaritate egală cu cea a plasmei sanguine, supraveghind și echilibrul electrolitic) printr-o membrană artificială semi-

Scanned with OKEN Scanner

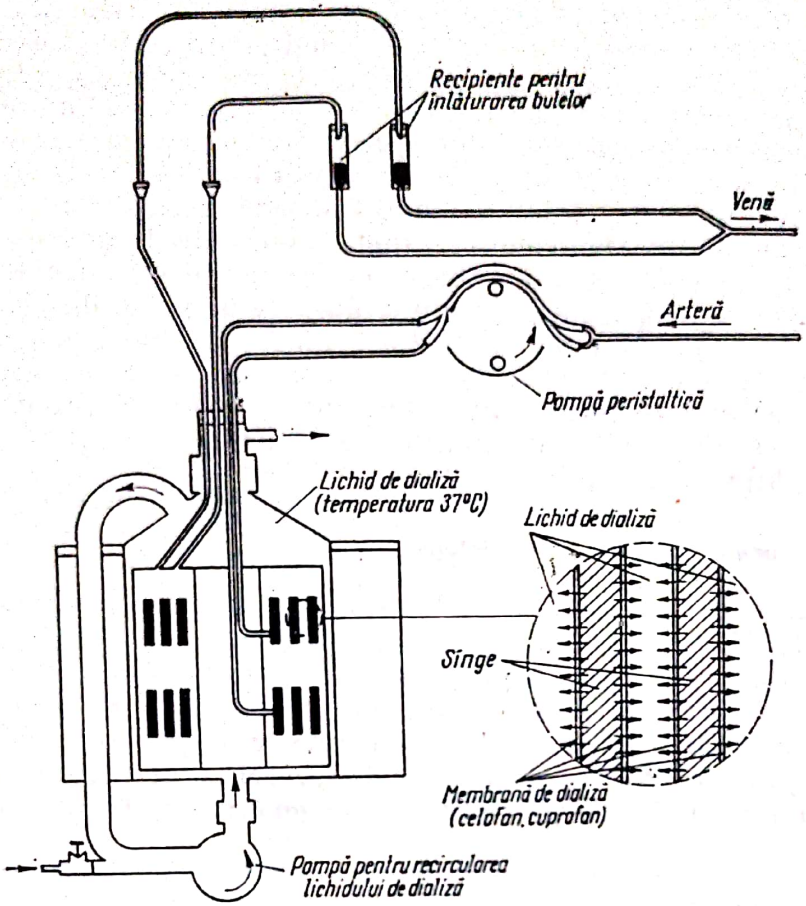


Fig. 39 Schema funcţională a unui rinichi artificial.

permeabilă (celofan, cuprofan). Schema funcţională a aparatului se vede în figura 39, împreună cu reprezentarea schematică a proceselor ce stau la baza dezintoxicării artificiale a sîngelui.

Intervenţia osmozei în elaborarea secreţiilor

Osmoza intervine în procesele de secreţie glandulară, atît în cazul secreţiilor endocrine, cît şi în cazul secreţiilor exocrine. O reprezentare schematică a acestor procese se vede pe figura 38, *d*. Glandele fiind străbătute de capilare în diferite direcţii, în masa glandulară au loc procese de ultrafiltrare. Presiunea de ultrafiltrare şi în cazul acesta este dată de diferenţa dintre presiunea hidrostatică a sîngelui şi presiunea coloidosmotică a proteinelor din plasma sanguină.

Rolul osmozei în menţinerea volumului şi arhitecturii celulare

În figura 38, *a* este ilustrat rolul presiunii osmotice în menţinerea volumului şi în consecinţă a arhitecturii celulare, în asigurarea integrităţii morfologice şi funcţionale a celulelor. După cum se vede numai izotonia mediului asigură păstrarea constantă a volumului celular. Un mediu hiper-

tonic determină zbircirea celulei, deci o micșorare a volumului celular, datorată efluxului osmotic de apă. Un mediu hipotonic determină umflarea celulei, deci o mărire a volumului celular datorată influxului osmotic de apă. Prin intervenția lor în determinarea volumului celulelor mobile, procesele de osmoză influențează atît fenomenele circulatorii la nivelul capilarelor cît și fenomenele de schimb de apă între sistemul circulator și mediul intracelular și condiționează desfășurarea normală a funcției acestor celule. De exemplu, cinetica normală de fixare și de cedare a oxigenului de către hemoglobina din eritrocite este condiționată de menținerea constantă a unui anumit volum celular. Pe de altă parte, în cazul celulelor fixe, volumul celular are mari implicații asupra cineticii proceselor metabolice. O consecință a izovolemiei celulare constă în menținerea arhitecturii tisulare. Asigurarea unei presiuni osmotice normale în diferitele teritorii ale organismului are deci o mare importanță pentru starea de sănătate a acelui organism.

Osmoza și unele probleme de semiologie

Elaborarea diagnosticului se bazează pe observații elementare dar fundamentale. Una dintre acestea constă în aprecierea stării tegumentelor. Aspectul tegumentelor este condiționat de gradul normal de turgescență a celulelor, asigurat de desfășurarea normală a proceselor de osmoză. În practica stabilirii diagnosticului are deci o importanță deosebită, la o simplă explorare clinică, gradul de turgescență al tegumentelor, care reflectă fenomene mult mai profunde și mai generale petrecute în organism.

BIBLIOGRAFIE

F. Grémy, J.C. Pagès — *Éléments de Biophysique et de Physique médicale, I*, Édit. Médicales, Flammarion, Paris, 1966.
W. J. Moore, — *Physical Chemistry*, Longman, London, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

8.

METODE DE STUDIERE A BIOPOLIMERILOR

8.1. ULTRACENTRIFUGAREA

Pentru analiza coloizilor propriu-zişi şi a soluţiilor de polimeri, metodele de centrifugare şi ultracentrifugare sînt absolut necesare.

Prin centrifugare viteza de sedimentare se accelerează proporţional cu un factor caracteristic β numit factor de accelerare

$$\beta = \omega^2 x/g$$

unde $\omega^2 x$ reprezintă acceleraţia centrifugală (ω este viteza unghiulară şi x — raza respectivă), iar g este acceleraţia căderii libere.

Viteza de sedimentare centrifugală va fi

$$v_c = \beta v$$

unde v este viteza de sedimentare gravitaţională.

Cum β variază cu distanţa x a mobilului la axa de rotaţie, considerînd viteza de sedimentare $v_c = \frac{dx}{dt}$ şi înlocuind această valoare a lui v_c cu expresia de mai sus, obţinem :

$$\frac{dx}{dt} = \beta . v$$

Cum :

$$r = \sqrt{\frac{9}{2g} \cdot \frac{\eta v}{\rho - \rho_0}},$$

rezultă :

$$\frac{dx}{dt} = \frac{2\omega^2(\rho - \rho_0)r^2}{9\eta} x$$

unde g reprezintă intensitatea cîmpului gravitaţional, ρ_0 şi η_0 fiind densitatea, respectiv coeficientul de viscozitate al mediului în care se face sedimentarea, iar ρ densitatea particulei.

Separînd variabilele și integrînd

$$\int_{x_1}^{x_2} \frac{dx}{x} = \frac{2\omega^2(\rho - \rho_0)r^2}{9\eta} \int_{t_1}^{t_2} dt$$

sau

$$r = \frac{1}{\omega} \sqrt{\frac{9\eta}{2(\rho - \rho_0)(t_2 - t_1)} \ln \frac{x_2}{x_1}}$$

unde $x_2 - x_1$ este spațiul parcurs de stratul care sedimentează într-un interval de timp $t_2 - t_1$, pe direcția de acțiune a forței centrifuge. Masa moleculară a particulei se va exprima prin relația

$$M = \frac{6\pi r \eta N \rho}{(\rho - \rho_0)(t_2 - t_1)\omega^2} \ln \frac{x_2}{x_1}$$

unde N reprezintă numărul lui Avogadro. Înlocuind factorul $6\pi r\eta$ (coeficientul de frecare Stokes) prin valoarea sa în funcție de coeficientul de difuziune D, dată de relația stabilită de Einstein pe baza legilor difuziunii :

$$6\pi\eta r = \frac{RT}{DN}$$

unde R reprezintă constanta generală a gazelor, iar T temperatura absolută, se obține atunci pentru masa moleculară a particulelor relația :

$$M = \frac{RT}{D(I - V_s \rho_0)(t_2 - t_1)\omega^2} \ln \frac{x_2}{x_1}$$

unde s-a înlocuit raportul $\frac{\rho}{\rho - \rho_0}$ prin echivalentul său $\frac{1}{1 - V_s \rho_0}$, în care V_s reprezintă volumul specific al dispersoidului.

Se poate obține o relație mai simplă a masei particulelor, utilizată în sedimentometria centrifugală, înlocuind viteza v_c cu expresia $v_c = \omega^2 \cdot x \cdot S$, în care factorul $S = \frac{dx/dt}{\omega^2 x}$ poartă numele de constantă de sedimentare ce constituie o caracteristică generală a sedimentării, reprezentînd viteza de sedimentare într-un cîmp centrifugal egal cu unitatea. În felul acesta

$$M = \frac{RTS}{D(1 - V_s \rho_0)}$$

Relațiile calculate folosesc pentru determinările maselor macromoleculare.

În cazul sistemelor de particule mai mici (gaze, soluții moleculare) viteza de sedimentare scade foarte mult și poate deveni chiar neglijabilă

în raport cu celelalte forţe moleculare. În acest caz, acţiunea cîmpului exterior este echilibrată numai de forţele moleculare, proprii, ale sistemului şi sedimentarea se transformă într-un fenomen cinetic molecular numit echilibru de sedimentare.

Sedimentarea de echilibru se aplică, în special, la determinarea masei particulelor sau a masei moleculare a polimerilor înalţi, fiind una dintre cele mai exacte metode experimentale folosite în acest scop. Centrifugele utilizate în sedimentometria de echilibru au un factor de accelerare β mai mic (ultracentrifuge). În cazul sedimentometriei centrifugale de echilibru, calculul masei moleculare se efectuează cu ajutorul relaţiei

$$M = \frac{2RT \ln \frac{a}{a_0}}{(1 - V_s \rho_0)\omega^2(x^2 - x_0^2)}$$

unde în locul concentraţiilor s-au trecut activităţile.

Centrifugele, utilajul principal în sedimentometria centrifugală, se pot împărţi în următoarele categorii după factorul de accelerare β: 1) centrifuge manuale sau acţionate direct, electric ($\beta \leqslant 1000$); 2) supercentrifuge ($\beta = 500 \ldots 20\,000$); c) ultracentrifuge de serie ($\beta = 2 \cdot 10^4 - 4 \cdot 10^5$); 4) ultracentrifuge de experienţă ($\beta = 400\,000$). S-au construit ultracentrifuge acţionate de cîmpul magnetic al unui solenoid, atingînd $\beta = 10^{10}$ (fig. 40). Ca metodă relativă, prin determinarea vitezei de sedimentare se pot obţine date, care să contribuie la cunoaşterea masei moleculare, dar mai ales a structurii de ordin superior a biopolimerilor. Deşi implică o aparatură complicată, informaţia obţinută într-un timp foarte scurt şi cu cantităţi extrem de mici de substanţă determină utilizarea largă a metodei la caracterizarea biopolimerilor (tabelul 11).

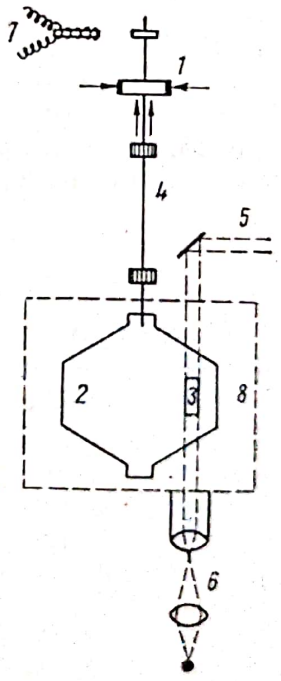


Fig. 40 Ultracentrifugă cu rotor suspendat:

1 — turbină de aer; *2* — rotor; *3* — cuvă; *4* — ax; *5* — dispozitiv de observaţie; *6* — sistem optic; *7* — dispozitiv electromagnetic de măsurare a turaţiei; *8* — camera de vid a rotorului; săgeţile arată direcţia de acţiune a aerului

Greutatea moleculară, ca valoare absolută, independentă de forma macromoleculelor şi de gradul de solvatare, poate fi obţinută din datele de ultracentrifugare corespunzătoare stării de echilibru.

Există trei variante principale ale metodei echilibrului de sedimentare. Astfel, metoda echilibrului staţionar, care corespunde egalităţii acţiunii cîmpului centrifugal şi a gradientului potenţialului chimic, necesită în cazul macromoleculelor, în funcţie de volumul lor specific parţial, de densitatea solventului şi de greutatea moleculară, o durată de centrifugare de zile pînă la săptămîni, interval în care trebuie să se asigure o constanţă de temperatură şi o stabilitate mecanică deosebite, pentru evitarea unor curenţi de convecţie care ar perturba interfeţele formate.

Archibald a propus o variantă a metodei echilibrului de sedimentare, aplicabilă pe un interval de greutăţi moleculare de la 10^2 la

TABELUL 11

Masele moleculare și constantele sedimentare ale unor proteine

Proteine	M	S* × 10^{13}	Proteine	M	S × 10^{13}
Citocrom	12 400	1,83	Ferment galben	80 000	5,76
Lactoalbumină	17 400	1,9	Globulină	153 000	7,12
Mioglobină	17 000	2,0	Edestină	310 000	12,8
Lactoglobulină	40 000	3,12	Amandină	330 000	12,5
Tripsină	37 000	3,3	Catalază	250 000	11,3
Ovalbumină	42 000	3,55	Urează	480 000	18,6
Hemoglobină	68 000	4,41	Hemocianină	$8{,}7 \cdot 10^6$	103,0
Serumalbumină	69 000	4,46	Virus B.S.	$7{,}6 \cdot 10^6$	146,0

* S = 1 svedberg

10^6 care nu necesită separarea unui front pentru fracțiunea a cărei greutate moleculară trebuie determinată. Se urmărește variația concentrației sub acțiunea cîmpului centrifugal în zona de formare a meniscului și la fundul cuvei, adică în condiții în care fluxul total de substanță se consideră egal cu zero. Avantajul metodei constă în scurtarea considerabilă a duratei necesare efectuării determinărilor, precum și din reducerea, aproximativ de trei ori, a turației necesare.

Pe lîngă aceste variante ale metodei echilibrului de sedimentare, în ultimul timp se utilizează din ce în ce mai mult centrifugarea în gradient de densitate, realizat cu ajutorul unor molecule cu greutate moleculară mică.

Larg răspîndită, ultracentrifugarea analitică reprezintă una dintre cele mai importante metode de stabilire a greutății moleculare a biopolimerilor, de evaluare a polidispersității, precum și de studiere a formei macromoleculelor în soluție.

8.2. ELECTROFOREZA

Starea de dispersie înaintată a sistemelor coloidale conferă acestora, din punct de vedere electric, proprietăți cu totul speciale.

Fenomenele electrocinetice din soluțiile coloidale au fost descoperite de Reiss în 1808. El a efectuat o primă experiență trecînd un curent electric continuu printr-un aparat format din două tuburi de sticlă umplute cu apă, în care sînt introduși electrozi și care sînt cufundate în argilă umedă. Se observă cum particulele de argilă se rup de suprafață și se deplasează spre polul pozitiv (anod), avînd deci o sarcină negativă (fig. 41, *a*). O a doua experiență a efectuat-o trecînd curent continuu printr-un aparat alcătuit dintr-un tub în formă de U umplut cu apă, iar în partea din mijloc cu nisip fin de cuarț (fig. 41, *b*). Reiss a observat că apa din brațul cu electrodul negativ (catod) se ridică, iar în brațul cu electrodul pozitiv scade, ceea ce dovedește că apa are sarcina pozitivă. Primul fenomen, deplasarea

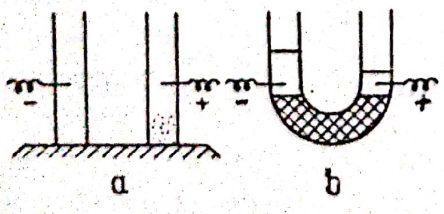


Fig. 41 Schema experiențelor lui Reiss:
a — electroforeză; *b* — electroosmoză.

particulelor fazei disperse, în unele cazuri spre anod, iar în altele spre catod, a fost denumit electroforeză. Al doilea fenomen — transportul fazei lichide prin diafragme poroase şi capilare înguste a fost denumit electroosmoză. Ulterior s-au descoperit încă două fenomene electrocinetice. Quincke (1859) a constatat că la presarea mecanică a apei printr-o diafragmă poroasă ia naştere o diferenţă de potenţial. Acest fenomen a fost numit efect de curgere iar diferenţa de potenţial care ia naştere s-a numit potenţial de curgere. Dorn (1878) a observat încă un fenomen electrocinetic numit efect de sedimentare sau efect Dorn şi anume apariţia unui salt de potenţial, la deplasarea mecanică a particulelor solide într-o fază lichidă, numit potenţial de sedimentare.

Raporturile reciproce dintre aceste patru fenomene pot fi prezentate sub forma următorului tabel (tabelul 12).

TABELUL 12

Clasificarea fenomenelor electrocinetice

Forţa electromotoare din exterior provoacă deplasarea fazelor	1. Electroforeză, dacă intră în mişcare faza dispersă (solidă sau lichidă) în raport cu faza lichidă imobilă (în întregime). 2. Electroosmoză, dacă intră în mişcare mediul lichid în raport cu faza solidă imobilă.
Deplasarea mecanică a fazelor are ca efect apariţia unei f.e.m.	3. Potenţial de sedimentare, dacă se transmite mişcarea fazei solide disperse în raport cu faza lichidă imobilă. 4. Potenţial de curgere, dacă se transmite mişcarea fazei lichide în raport cu faza solidă imobilă (suprafaţa).

În toate aceste cazuri, la limita dintre cele două faze se manifestă o formă specială de potenţial electric, care este numai o fracţiune din potenţialul obişnuit termodinamic. El se manifestă numai la deplasarea relativă a fazelor şi prezintă o serie de însuşiri specifice. Studiul acestui potenţial numit electrocinetic ζ are o deosebită importanţă teoretică pentru înţelegerea naturii fizice a majorităţii proceselor care se petrec în soli. După cum s-a dovedit, sarcina electrică a sistemului cu grad înalt de dispersie şi prin urmare potenţialul ζ, în toate cele patru grupuri de fenomene electrocinetice, este fără discuţie de natură ionică. Cauza primară a apariţiei ionilor de acelaşi semn pe suprafaţa de separare a fazelor este disociaţia electrolitică obişnuită a moleculelor de pe suprafaţa corpului solid, datorită căreia ionii de un anumit semn rămîn fixaţi de suprafaţa corpului, în compoziţia reţelei cristaline (ionii care formează potenţialul), iar ionii de semn contrar (cationii) trec în stratul aderent al fazei lichide. Acestei cauze primare i se datoreşte sarcina particulelor din soluţiile unor compuşi macromoleculari.

Cauza secundară a încărcării electrice a sistemelor diperse se datoreşte adsorbţiei selective a ionilor din faza lichidă, pe suprafaţa particulelor disperse.

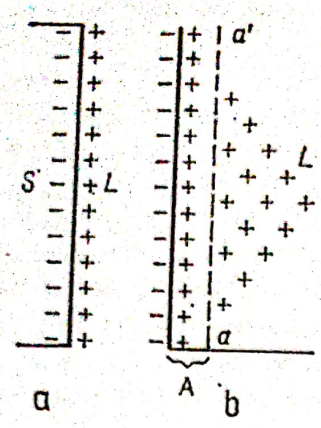


Fig. 42 Schema stratului dublu electric: *a* – după Helmholtz; *b* – după concepţii moderne.

După concepţiile clasice (Helmholtz), în jurul fiecărei particule coloidale ionii cu sarcini contrare se dispun într-un strat dublu asemănător unui condensator. Armătura interioară a unui asemenea condensator este formată din ionii care se găsesc pe suprafaţa particulelor şi care par a alcătui împreună cu particulele un tot unitar, iar armătura exterioară a condensatorului este formată din stratul de antiioni (contraioni), cu acelaşi număr de sarcini contrare ca şi stratul interior; acest strat se găseşte în întregime în faza lichidă mobilă (în soluţie) şi se poate deplasa împreună cu ea, sau poate rămîne atunci cînd se deplasează particulele. Grosimea totală a stratului dublu electric este de ordinul diametrului ionic, cu alte cuvinte el este un strat monomolecular.

Teoria lui Helmholtz a stratului dublu fix a fost completată ulterior cu teoria stratului dublu difuz (Gouy, Chapman 1909) şi cu teoria stratului dublu mixt (Stern 1924) prin care se admite o desfăşurare mai largă a stratului antiionic, prin difuziune, pînă la o distanţă de 10—100 de ori mai mare decît grosimea stratului fix, monomolecular (fig. 42).

Potenţialul stratului difuz reprezintă potenţialul electrocinetic.

Valoarea potenţialului electrocinetic nu este determinată de densitatea tuturor sarcinilor pe unitatea de suprafaţă ca în cazul potenţialului *E* (Nernst), ci numai de diferenţa dintre numărul total de ioni care formează potenţialul şi numărul de antiioni care au pătruns în stratul de adsorbţie din planul de alunecare. Se poate spune că mărimea potenţialului ζ (dar nu şi semnul sarcinii) este determinată de densitatea antiionilor din stratul difuz sau, cu alte cuvinte, de „grosimea" stratului difuz de antiioni. După Stern această grosime se exprimă prin relaţia:

$$\delta = \frac{\varepsilon}{4\pi\varepsilon_s}(\psi_0 - \psi)$$

unde ε_s este densitatea electrică superficială iar ε constanta dielectrică.

Semnificaţia potenţialelor ψ şi ψ_0 reiese din figura următoare (fig. 43).

Potenţialul ζ este influenţat activ de acel ion din electrolitul străin, care este antiion în raport cu ionii care formează potenţialul. Gradul acestei acţiuni este determinat de valenţa şi mărimea razei antiionului: cu cît valenţa şi raza sînt mai mari, cu atît ionul influenţează mai puternic mărimea potenţialului ζ, fiind o consecinţă a capacităţii sale mai mari de a se adsorbi şi de a pătrunde prin planul de alunecare, în stratul de adsorbţie, ca şi cum ar neutraliza (ar lega) ionii care formează potenţialul, sau ar micşora grosimea stratului difuz de antiioni. Ionii tri- şi tetravalenţi, chiar în cantităţi infime, pot duce nu numai la micşorarea potenţialului ζ pînă la o aşa-numita stare izoelectrică), dar pot inversa şi semnul sarcinii.

Scanned with OKEN Scanner

Prin micşorarea concentraţiei creşte grosimea stratului difuz de antiioni, iar la diluţie infinită s-a dovedit că poate ajunge la dimensiuni foarte mari (de ordinul unui micron, faţă de grosimea stratului de adsorbţie, care este de fracţiuni de micron). În aceste condiţii valoarea potenţialului ζ ajunge la maximum, apropiindu-se de valoarea corespunzătoare a potenţialului E.

În principiu, valoarea potenţialului electrocinetic trebuie să ajungă la valoarea potenţialului E cînd nici un antiion nu mai rămîne în stratul de adsorbţie, ci trec toţi în stratul difuz.

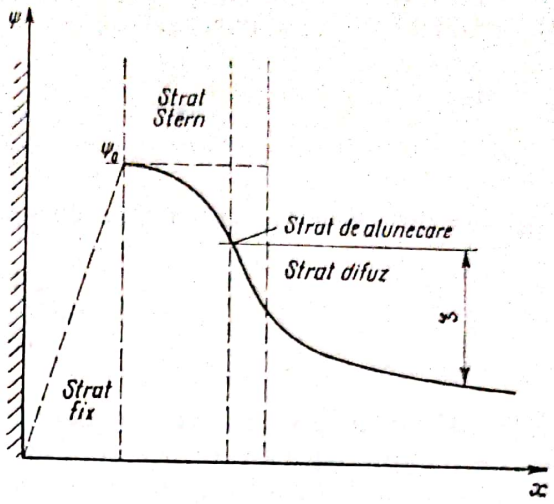


Fig. 43 Variaţia potenţialului ψ cu distanţa x.

Dintre cele patru fenomene electrocinetice cel mai bine studiat este electroforeza. Pe baza acestui fenomen se determină în mod curent semnul sarcinii solilor şi valoarea reală a potenţialului ζ (tabelul 13). Metodele de studiu a electroforezei în soli se împart în : 1) metode macroscopice bazate pe observarea deplasării fazei disperse (metodă calitativă), sau a limitei soluţiei coloidale faţă de lichidul „lateral" suplimentar şi 2) metode microscopice, bazate pe observarea directă a particulelor în mişcare, cu ajutorul unui ultramicroscop sau al unui microscop simplu.

TABELUL 13

Potenţialele electrocinetice ale unor soli *

Substanţa	ζ (V)	Substanţa	ζ (V)	Substanţa	ζ (V)
Au	−0,032	Pt	−0,044	$FeO \cdot OH$	0,052
Ag	0,034	Pb	0,018	SiO_2	−0,044
Bi	0,016	As_2S_3	0,089	Suspensie de argilă	−0,048
Fe	0,023	$Fe(OH)_3$	0,044	$Fe_4[Fe(CN)_6]_3$	−0,53

* Particulele solilor au diametrul < 100 nm.

Relaţia cantitativă dintre viteza de migrare electroforetică şi potenţialul ζ este diferită, după natura electrică şi după forma particulelor care se supun fenomenului.

Cea dintîi teorie matematică a transportului electroforetic se datoreşte lui H e l m h o l t z , fiind apoi completată de S m o l u c h o w s k i Ecuaţia H e l m h o l t z - S m o l u c h o w s k i arată că viteza de migrare electroforetică v este direct proporţională cu potenţialul electrocinetic ζ, cu diferenţa de potenţial aplicată E, cu constanta dielectrică

Scanned with OKEN Scanner

a mediului de dispersie ε şi invers proporţională cu distanţa l dintre electrozi şi cu viscozitatea η

$$v = \frac{\varepsilon E \zeta}{4\pi\eta l}$$

Din această ecuaţie se obţine valoarea potenţialului ζ exprimată în volţi

$$\zeta = \frac{4\pi\eta}{E\varepsilon} v \cdot 300^2$$

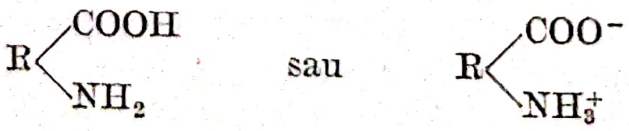
Cum mărimile ε şi η (pentru mediul de dispersie) le cunoaştem din tabele, iar l şi E sînt uşor de măsurat, determinarea mărimii ζ se reduce la măsurarea cît mai exactă a mărimii v prin observarea deplasării limitei de separare dintre faze. Relaţia Helmholtz-Smoluchowski, calculată pentru particule de formă sferică este valabilă şi în cazul particulelor alungite, cilindrice (bastonaşe). Pentru apă la 25°C relaţia se mai poate scrie simplu :

$$\zeta = 12{,}85\, v$$

relaţie care se aplică cu bune rezultate la sistemele care conţin particule pseudocoloide (emulsii sau suspensii), vizibile la microscopul optic.

În soluţiile de proteine starea izoelectrică depinde direct de pH-ul mediului şi numai în mod indirect de concentraţia celorlalţi ioni din soluţie. Este de menţionat faptul că valoarea pH-ului, care corespunde stării neutre — izoelectrice — a macromoleculei proteice, nu este deloc constantă şi egală cu 7, ci depinde de natura aminoacizilor care alcătuiesc proteina. Chiar dacă numărul grupărilor NH_2 este egal cu al grupărilor COOH, punctul izoelectric al aminoacizilor şi al macromoleculelor proteice complexe se găseşte, de obicei, în zona slab acidă, adică la $pH < 7$.

Valoarea pH-ului soluţiilor de proteine, la care se stabileşte starea izoelectrică, adică la care proteina devine neutră



se numeşte punct izoelectric pH_i al aminoacidului sau proteinei respective (tabelul 4). Din aceste exemple se vede că poziţia punctului izoelectric variază într-un interval foarte larg de la o zonă evident acidă, pînă în zone net alcaline. Aceste modificări ale pH_i la diferite substanţe proteice se explică în primul rînd prin numărul inegal de grupări acide şi bazice din aminoacizi şi în al doilea rînd prin faptul că proprietăţile acide ale grupării carboxil depăşesc proprietăţile bazice ale grupării amino. Din punct

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 14

Exemple de valoare pH_i

Substanța	Raport	pH_i
Aminoacizi monoaminocarbaxilici :		
Glicocol	$[NH_3^+] : [COO^-] = 1 : 1$	6,08
Alanină		6,04
Aminoacizi, monoaminodicarboxilici :		
Acid asparagic	$[NH_3^+] : [COO^-] = 1 : 2$	2,80
Aminoacizi diaminomonocarboxilici :		
Lizina	$[NH_3^+] : [COO^-] = 2 : 1$	9,90
Proteine :		
Gelatină, cazeină, albumină	$[NH_3^+] < [COO^-]$	4,70

de vedere al teoriei amfionice, aceasta se explică prin faptul că capacitatea grupării carboxil de a elimina un ion H^+ este superioară capacității grupării NH_2 de a adiționa acest ion sau, cu alte cuvinte, chiar dacă grupările COOH se găsesc în număr egal cu grupările NH_2, un număr oarecare de ioni H^+ se vor găsi în stare liberă și vor determina astfel preponderența proprietăților acide. Aplicarea metodei electroforetice în cazul studiului soluțiilor proteice, a permis atît separarea cît și izolarea și analizarea amestecurilor proteinelor. În particular, electroforeza serului sanguin este actualmente curent folosită, cu bune rezultate în clinică.

Electroforeza este aplicată astăzi pe scară largă pentru fracționarea anumitor substanțe, pentru izolarea unor componente celulare pure, pentru identificarea compușilor macromoleculari complecși, evidențierea prezenței și naturii legăturilor chimice între diferitele componente ale unor compuși biologici activi.

8.3. CROMATOGRAFIA

Combinarea metodei electroforetice cu analiza cromatografică oferă posibilitatea separării unor substanțe care nu mai pot fi obținute prin nici o altă metodă analitică sau preparativă.

Dacă, într-un amestec de mai multe componente capabile să se adsoarbă, viteza de adsorbție se deosebește suficient de mult de la un component la altul, locul din coloana de adsorbant, unde fiecare component al amestecului este adsorbit total, va diferi și el, componentul cu cea mai mare viteză de adsorbție adsorbindu-se la începutul coloanei și componentul cu viteza cea mai mică adsorbindu-se la sfîrșitul coloanei. În final, va avea loc o separare a amestecului adsorbit pe zone de cîte un singur component.

Separarea cromatografică, aplicată astăzi tuturor substanțelor lichide sau gazoase, este de două tipuri principale. Pe lîngă cromatografia simplă de adsorbție, separarea cromatografică se mai poate efectua și prin

Scanned with OKEN Scanner

dizolvare sau prin repartiţie între o fază mobilă (gaz sau lichid) şi o peliculă dintr-un alt lichid depusă în prealabil pe adsorbant. Acest procedeu se numeşte cromatografie de repartiţie.

Cromatografia de adsorbţie se poate efectua pe coloană sau pe hîrtie. La rîndul ei cromatografia pe coloană se clasifică, după metoda de separare a componentelor sau de developare a cromatogramei în cromatografie frontală, prin eluţie şi prin dezlocuire.

Capacitatea de separare a unui amestec este indicată prin valoarea factorului de întîrziere R_F. Cu cît valorile R_F sînt mai diferite, cu atît separarea este mai bună şi invers. R_F se defineşte ca raportul dintre viteza componentului i şi viteza liniară a fazei mobile prin coloană

$$R_F = \frac{u_i}{v}$$

În cazul cromatografiei pe hîrtie R_F se exprimă prin raportul dintre deplasarea punctului celui mai concentrat al „petei" unui component l_i şi deplasarea frontului fazei mobile măsurate de la linia lor de start l_L, adică

$$R_F = \frac{l_i}{l_L}$$

În cazul special al cromatografiei de repartiţie factorul R_F se calculează din relaţia

$$R_F = \frac{A}{A_s} \cdot \frac{V_1}{pV_2} p_{oi} f_i$$

unde p este presiunea fazei înconjurătoare, V_1 şi V_2 sînt volumele molare ale celor două faze (soluţie sau adsorbant şi gaz), iar p_{oi} şi f_i sînt tensiunea vaporilor saturanţi ai componentului i şi, respectiv factorul de activitate corespunzător acestui component. A reprezintă secţiunea coloanei, iar A_s partea din secţiune ocupată de faza staţionară.

Tehnica separării prin adsorbţie şi a analizei cromatografice implică pe lîngă utilajul cromatografic propriu-zis şi un utilaj special pentru detectarea fracţiunilor. La cromatografierea soluţiilor detectarea se face prin reacţii chimice (de obicei de culoare) şi analiza de fluorescenţă. La cromatografia gazelor detectarea se face prin determinarea densităţii, emisiei şi conductibilităţii termice.

Prin adsorbţie cromatografică s-au separat aproape toate substanţele chimice din cele mai complexe amestecuri, aminoacizi, polizaharide, vitamine, enzime, hormoni etc. Cromatografia, sub toate aspectele ei, este una din metodele cele mai răspîndite, atît în laboratoarele de cercetări, cît şi în laboratoarele clinice.

Scanned with OKEN Scanner

8.4. FENOMENE OPTICE ÎN SOLUȚII

8.4.1. ABSORBȚIA LUMINII DE CĂTRE SOLUȚIILE MACROMOLECULARE

Toate soluțiile macromoleculare absorb lumina într-o măsură mai mare sau mai mică. O anumită soluție poate să absoarbă mai mult sau mai puțin toate radiațiile, absorbția fiind *continuă*. În unele cazuri absorbția este mai puternică pentru anumite lungimi de undă, ea devine *selectivă* și soluția capătă culoarea complementară radiațiilor absorbite. Astfel se explică de exemplu, coloraţia puternică a solurilor metalice, a solului de roșu de Congo etc.

Absorbția luminii ascultă de legea lui Lambert: *grosimi egale din același mediu absorb fracții egale din lumina incidentă.* Dacă considerăm un strat de soluție avînd grosimea dx și un fascicul *monocromatic* de intensitate I care este redus prin absorbție la $I-dI$, potrivit legii lui Lambert avem: $dI/I = -Kdx$, unde K este coeficientul de absorbție caracteristic mediului pentru lungimea de undă folosită. Prin integrare se obține: $\ln I = -Kx + C$, unde constanta de integrare este egală cu $\ln I_0$ dacă la $x = 0$ intensitatea era I_0. Obținem astfel *ecuația lui Lambert*:

$$I = I_0 e^{-Kx}$$

Trecînd la logaritmi zecimali ecuația lui Lambert devine:

$$I = I_0 \cdot 10^{-\frac{Kx}{2{,}303}} = I_0 10^{-K'x}$$

unde K' este coeficientul de absorbție (sau de extincție) zecimal și reprezintă inversul distanței pentru care intensitatea fasciculului se reduce la 1/10 din I_0.

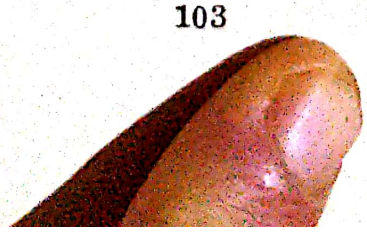
Cînd este vorba de o soluție de concentrație c, a unei substanțe absorbante într-un mediu perfect transparent pentru acea lungime de undă, extincția ($E = K'x$) depinde de concentrație:

$$E = \varepsilon_\lambda \cdot c \cdot x,$$

unde ε_λ este coeficientul de extincție *molar*, dacă concentrația este exprimată în moli/litru.

Relația precedentă (legea lui Beer) permite determinarea concentrației unei soluții macromoleculare dacă se măsoară fotometric extincția E.

Constanta ε_λ e o mărime independentă de concentrație dar depinde de lungimea de undă. Curba care dă dependența lui ε_λ în funcție de λ se numește (impropriu) și *spectru de absorbție*. Forma acestor curbe de absorbție depinde de natura mediului absorbant, astfel încît analiza lor permite efectuarea unor determinări cantitative sau calitative a soluțiilor macromoleculare. Mai mult, spectrele de absorbție permit să se tragă concluzii privitoare la natura legăturilor dintre atomi în macromolecule și a funcțiilor organice libere. În cazul acizilor nucleici de exemplu, spectrele obținute în infraroșu au pus în evidență o serie de benzi de absorbție



Scanned with OKEN Scanner

atribuite legăturilor $>C=O$, $>C=N-$ şi $>C=C<$ din bazele purinice şi pirimidinice. Tot ca exemplu, mai amintim cazul proteinelor care prezintă în ultraviolet un maxim de absorbţie caracteristic. Valoarea acestui maxim depinde de prezenţa aminoacizilor aromatici (tirozina fenilalanina), fiind în funcţie de concentraţia acestora în moleculă. Acizii nucleici prezintă de asemenea spectre caracteristice în ultraviolet, absorbind puternic la 260 nm datorită bazelor purinice şi pirimidinice din constituţia lor.

8.4.2. DIFUZIA LUMINII DE CĂTRE SOLUŢIILE MACROMOLECULARE

Experienţa arată că la trecerea luminii printr-o soluţie macromoleculară, o parte din intensitatea fasciculului incident este „împrăştiată", astfel că intensitatea măsurată în jurul probei este diferită de zero pentru orice direcţie de observaţie. Fenomenul poartă numele de *difuzie a luminii* sau *împrăştierea luminii*. Faţă de celelalte fenomene optice care rezultă din interacţiunea luminii cu substanţa (ex : absorbţia), împrăştierea reprezintă un caz particular. Particularitatea acestei interacţiuni constă în aceea că energia fasciculului incident nu este transmisă mediului cu care interacţionează, ci este împrăştiată. Datorită acestei particularităţi fenomenul nu duce la modificarea proprietăţilor electromagnetice sau structurale ale mediului, ceea ce are o deosebită semnificaţie din punct de vedere aplicativ.

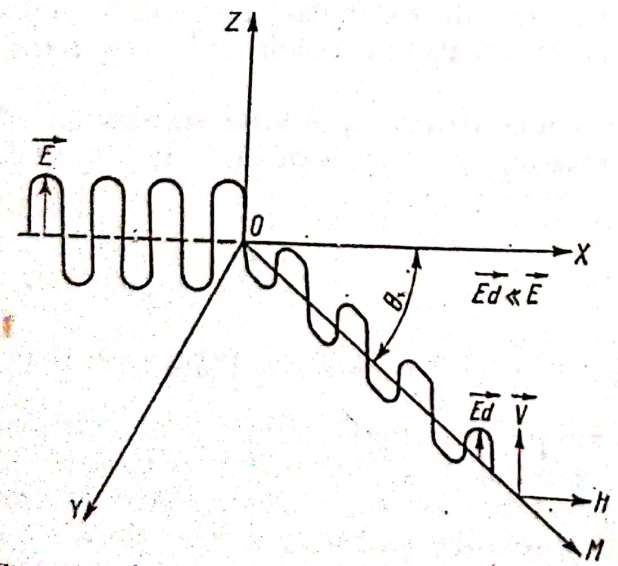


Fig. 44 Împrăştierea luminii pe o particulă izolată situată în centrul O al unui sistem de axe rectangulare (x, y, z):

Unda difuzată se găseşte în acelaşi plan cu unda incidentă — xoy —. Vectorul electric al undei difuzate (Ed) este paralel cu cel al undei incidente (E), fiind situat perpendicular pe planul xoy. Atît în unda incidentă cît şi în cea difuzată sînt figurate numai vibraţiile care au loc într-un plan perpendicular pe planul de observaţie xoy (cazul unei radiaţii incidente vertical polarizate).

Fenomenul de difuzie a luminii poate fi explicat dacă admitem existenţa unei interacţiuni între cîmpul electric al undei incidente şi particulele care compun mediul. Sub acţiunea undei electromagnetice incidente, particula se polarizează şi apare un dipol electric oscilant. Momentul dipolar indus este periodic şi dipolul oscilant care se formează va difuza în spaţiu o undă secundară de aceeaşi frecvenţă cu unda incidentă (fig. 44).

Modul în care se produce fenomenul de difuzie a luminii depinde de anumite proprietăţi structurale sau electromagnetice ale moleculelor aflate în soluţie, cum ar fi dimensiunea, forma, masa moleculară, indicele de refracţie etc. Aceste caracteristici ale particulelor difu-

Scanned with OKEN Scanner

zante pot fi corelate cu anumiți parametri ce pot fi măsurați în lumina împrăștiată. Acești parametri care servesc în practică la determinarea caracteristicilor amintite mai sus sînt următorii :

— intensitatea luminii împrăștiate la anumite unghiuri de observație $-I(\theta)-$;

— starea de polarizare a luminii împrăștiate caracterizată prin factorul de *depolarizare* $\rho(\theta) = H/V$, unde cu H și V s-a notat componenta orizontală și respectiv verticală a intensității difuzate, considerînd direcțiile fasciculelor incidente și împrăștiat în planul orizontal ;

— distribuția spațială a intensității, caracterizată fie prin *diagrama de difuzie* $I = f(\theta)$, fie prin *factorul de disimetrie* $Z = I(0)/I(180° - \theta)$;

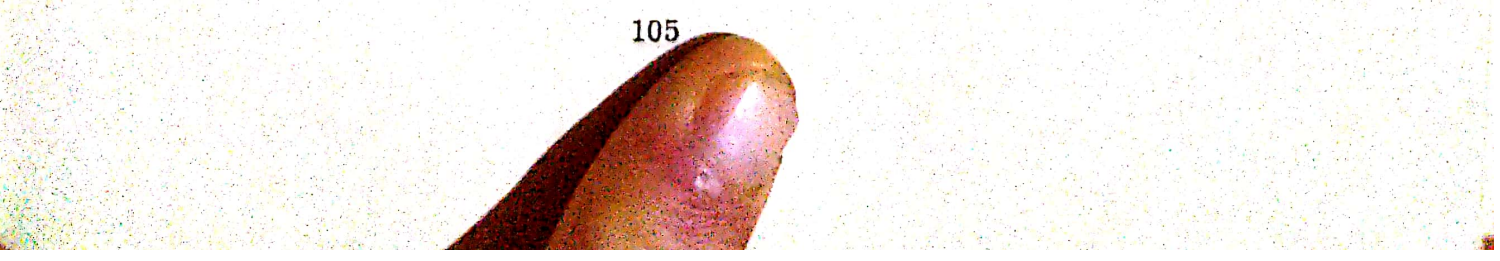
— *coeficientul de turbiditate* τ, analog coeficientului de absorbție ($I = I_0 e^{-\tau z}$), care se măsoară la $\theta = 0°$ atunci cînd absorbția lipsește.

Teoria fenomenului de difuzie a luminii (care leagă acești parametri de proprietățile particulelor difuzante) se face, de la caz la caz, în funcție de dimensiunea particulelor față de lungimea de undă a radiației folosite. Aceasta complică lucrurile în cazul soluțiilor macromoleculare deoarece în practică întîlnim o mare varietate de soluții care diferă în ceea ce privește dimensiunea moleculelor. În general, pentru cazul în care lumina incidentă este naturală, intensitatea luminii difuzate se poate exprima în funcție de unghiul de observație și de lungimea de undă, printr-o relație de forma : $I = K(1 + \cos^2\theta)\,\lambda^4$. Constanta K, așa cum rezultă din teoria lui R a y l e i g h aplicabilă în cazul unor particule difuzante avînd diametrul $\Phi < \frac{\lambda}{10}$, depinde de concentrația soluției, de masa moleculară și de variația indicelui de refracție în funcție de concentrație, conform relației :

$$K = \frac{4\pi^2 I_0 n^2 C \cdot M}{N_A} \left(\frac{\delta n}{\delta c}\right)^2$$

unde I_0 este intensitatea fasciculului incident, n este indicele de refracție și N_A este numărul lui A v o g a d r o . Relația precedentă duce la o metodă eficace de determinare a greutății moleculare.

În cazul macromoleculelor mai mari, avînd dimensiunile comparabile cu lungimea de undă sau mai mari, teoria se complică din cauza interferenței undelor care provin de la porțiuni diferite ale aceleiași particule difuzate. În această situație, teoria lui M i e și teoria electromagnetică a lui G a n s și D e b y e arată că relația precedentă trebuie completată cu un factor care să țină seamă de felul în care se realizează interferența amintită, la diferite unghiuri de observație. Acest factor se introduce sub forma unei funcții matematice — $P(\theta)$ — care a fost calculată pentru fiecare formă de particulă în parte (sferă, elipsoid, bastonaș etc.). Deoarece factorul $P(\theta)$ ia valori diferite la diferite unghiuri de observație, diagrama de difuzie $I = f(\theta)$ nu mai este simetrică față de $\theta = 0°$ (așa cum rezultă din teoria lui R a y l e i g h — fig. 45), ci valoarea intensității este favorizată în direcția undei incidente, forma curbei fiind cu atît mai complicată cu cît particulele sînt mai mari. Asimetria curbei este caracterizată grafic



Scanned with OKEN Scanner

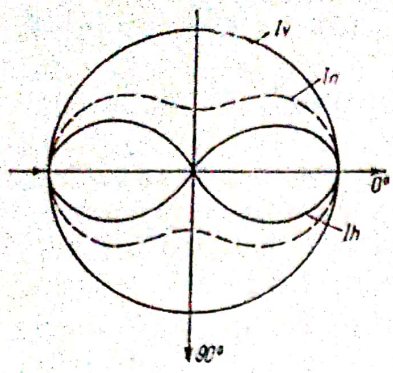


Fig. 45 Distribuţia spaţială a intensităţii difuzate în cazul unor particule cu $\theta < \lambda/10$, pentru cele trei situaţii distincte, cînd radiaţia incidentă este naturală (I_n), vertical polarizată (I_v) sau orizontal polarizată (I_h).

prin factorul de disimetrie Z care creşte odată cu dimensiunea moleculelor, dar care depinde şi de forma acestora. Din punct de vedere practic, important este faptul că forma curbei $I = f(\theta)$ este caracteristică pentru fiecare „model" de particulă. Analiza curbei permite obţinerea unor informaţii referitoare la dimensiunea sau forma particulelor difuzante.

În cazul unor particule difuzante foarte mari, cu dimensiunile mult mai mari decît λ, intensitatea difuzată nu mai depinde de lungimea de undă, toate culorile sînt egal împrăştiate şi avem de-a face cu o difuzie cunoscută sub denumirea de „efect T y n d a l".

Cînd lumina incidentă este polarizată, raza difuzată este de asemenea polarizată (vibraţiile avînd loc în acelaşi plan cu vibraţiile din raza incidentă), cu condiţia ca particula difuzantă (molecula) să fie simetrică (izotropă). Dacă molecula prezintă proprietăţi de anizotropie, lumina difuzată nu mai este total polarizată, ea conţine şi o componentă perpendiculară pe cea a radiaţiei incidente. Apare un fenomen de depolarizare caracterizat prin factorul de depolarizare $\rho(\theta)$, care depinde de unghiul de observaţie, depinde forma şi dimensiunile particulei difuzante, precum şi de gradul de anizotropie al moleculei pe care are loc fenomenul de împrăştiere.

8.4.3. ROTIREA PLANULUI DE POLARIZARE

S-a observat că la trecerea luminii polarizate prin anumite substanţe, planul de vibraţie poate fi rotit cu un anumit unghi α. Astfel de substanţe care au proprietatea de a roti planul de polarizare se numesc *optic active*. Ele pot fi *dextrogire* sau *levogire* după cum rotesc planul de polarizare spre dreapta sau spre stînga. Activitatea optică este o proprietate moleculară dependentă de asimetria moleculei. Substanţele organice cu moleculă asimetrică, cum ar fi de exemplu glucoza, acidul lactic etc. sînt exemple tipice de substanţe optic active.

Experienţa arată că unghiul de rotaţie depinde invers proporţional de pătratul lungimii de undă. Pentru o anumită lungime de undă λ, rotaţia este direct proporţională cu lungimea l, a stratului de substanţă şi cu concentraţia substanţei active dizolvată într-un lichid inactiv :

$$\alpha = \alpha_0 lc$$

unde constanta α_0 este puterea *rotatorie specifică* la temperatură constantă.

Cînd lumina incidentă nu este monocromatică (este albă), după rotirea planului de polarizare, lumina transmisă apare colorată. Aceasta se explică ţinînd cont de faptul că unghiul de rotaţie depinde de lungimea

Scanned with OKEN Scanner

de undă. Deci pentru un anumit unghi de rotaţie a analizorului numai o singură culoare poate fi stinsă, lumina transmisă fiind complementara acesteia.

Practic, toate macromoleculele biologice în soluţie sînt optic active. Astfel, proteinele sînt levogire (toţi aminoacizii care intră în constituţia lor sînt levogiri). Unele proteine conjugate (hemoglobina, nucleoproteinele) sînt totuşi dextrogire deşi componenta proteică este levogiră, aceasta datorită caracterului puternic dextrogir al componentei neproteice. Puterea rotatorie variază pentru diferite proteine în funcţie de numărul şi de natura aminoacizilor componenţi. Orice modificare a stării macromoleculei se reflectă în valoarea activităţii optice, astfel că schimbarea puterii rotatorii poate fi indicatorul stării de denaturare a proteinelor şi o măsură a gradului de polimerizare.

În cazul acizilor nucleici s-a stabilit că atît semnul cît şi valoarea rotaţiei sînt legate de structura lor spiralată, datorîndu-se în întregime ciclurilor hidrocarbonate din macromolecule. Spre deosebire de proteine, acizii nucleici sînt dextrogiri. Denaturarea lor care constă în ruperea legăturilor de hidrogen şi despiralare, are drept consecinţă scăderea activităţii optice aproape la zero.

BIBLIOGRAFIE

Tintea H. — *Optică şi Spectroscopie*, Ed. did. şi ped. Bucureşti, 1972.
Kerker M. — *The Scattering of Light*, Academic Press, New York and London, 1969.
Hörer O — *Structura biopolimerilor*. Ed. ştiinţifică, Bucureşti, 1970.
Tilenschi S. — *Chimie coloidală*. Ed. tehnică, Bucureşti, 1964.
Rutkov A.R. — *Chimie coloidală*. Ed. tehnică, Bucureşti, 1960.

Scanned with OKEN Scanner

9.

ARHITECTURA SUPRAMOLECULARĂ A CELULEI ŞI ORGANITELOR CELULARE

Cunoaşterea unor elemente privind arhitectura moleculară şi supramoleculară a celulei şi componentelor sale este indispensabilă pentru înţelegerea unor fenomene biofizice care au loc la nivelul structurilor biologice.

Deoarece toate structurile sînt limitate şi separate de mediul înconjurător prin bariere, ne vom ocupa, în primul rînd, pe scurt, de membranele care limitează celulele şi organitele celulare.

9.1. MEMBRANA PLASMATICĂ

Astăzi, existenţa membranelor plasmatice nu mai este pusă la îndoială, realitatea lor fiind confirmată cu ajutorul a numeroase metode, începînd cu vizualizarea la microscopul electronic şi terminînd cu izolarea şi caracterizarea lor chimică sau cu studierea proprietăţilor electrice ale acestora.

După colorare şi fixare cu osmiu sau mangan, membrana plasmatică, observată la microscopul electronic apare alcătuită din două straturi opace pentru electroni, avînd fiecare o grosime de 20 Å, separate de o zonă clară cu o grosime de 35 Å. Straturile dense corespund unor pături proteice care învelesc partea hidrofilă a unei duble pături lipidice, zonă orientată perpendicular în raport cu stratul proteic, zonele hidrofobe fiind situate, liniar, faţă în faţă cu cele două straturi lipidice hidrofile. Cele trei zone (două dense, separate de una clară) formează ceea ce Robertson a denumit *membrana unitate*, structură ce poate fi regăsită la toate tipurile de membrane, inclusiv la organitele celulare — diferenţele constînd doar în grosime. Diferenţele de grosime se realizează pe seama variaţiilor zonei clare, straturile dense păstrînd neschimbată dimensiunea lor.

Structura descrisă mai sus corespunde modelului de membrană dat de Danielli şi Davson (1934). Au fost propuse şi alte modele care ţin seama de fenomenele complexe observate în viaţa celulei, fenomene legate — în special — de funcţia de transport a membranelor. Diferitele modele propuse, ca şi fenomenele ale căror dificultăţi de interpretare au condus la alte ipoteze asupra structurii membranelor, vor fi discutate pe larg în capitolul consacrat biofizicii membranelor biologice.

Este demn de menţionat că cercetările din ultimii ani par să arate că structura membranei, aşa cum a fost descrisă, nu reprezintă o structură permanentă, ea putînd varia reversibil în funcţie de dinamica fenomenelor

Scanned with OKEN Scanner

celulare şi în funcţie de implicarea diferitelor regiuni ale membranei în aceste fenomene. De fapt, obiecţiunea majoră adusă modelului Danielli-Davson constă în faptul că o membrană alcătuită conform acestui model nu permite trecerea apei şi a substanţelor hidrosolubile, deoarece fosfolipidele formează o pătură continuă. Ar fi trebuit ca în membrană să existe discontinuităţi sau pori; Danielli a postulat, în 1954, existenţa unor aşa-numiţi „pori polari" cu un diametru de 7—10 Å, bordaţi de grupări încărcate pozitiv. Metodele existente — în special microscopia electronică clasică şi diferitele ei variante perfecţionate (microscopia cu „scanning" sau decaparea după îngheţare) — nu au permis punerea în evidenţă a porilor sau altor discontinuităţi.

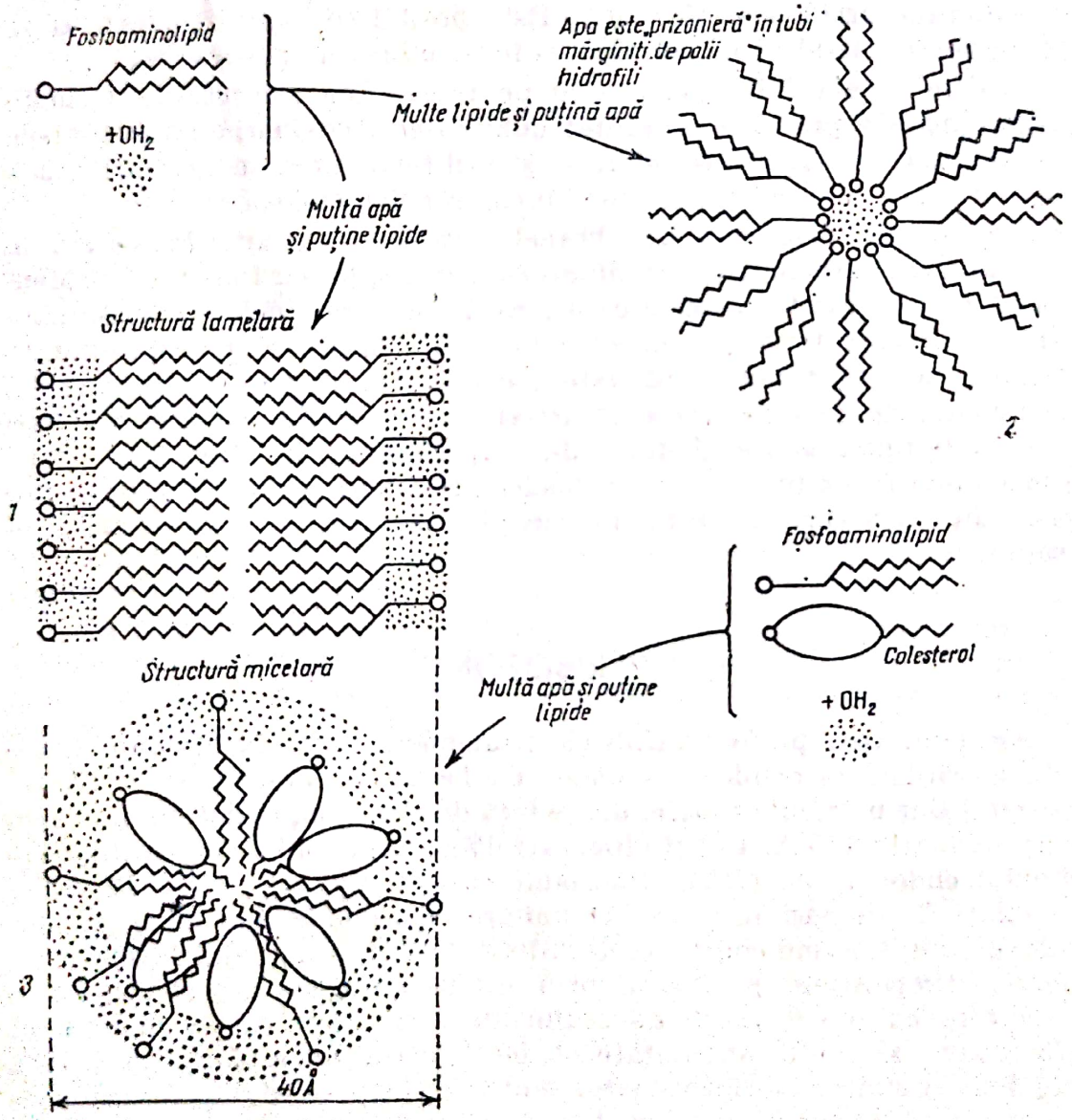


Fig. 46 Amestecuri, în proporţii diferite, de apă şi diferite tipuri de lipide complexe dau naştere la ansambluri moleculare orientate. Orientarea este de tip lamelar sau micelar (Stockenius, după Durand şi Favard, 1967).

Un punct de vedere nou îl aduc, în această privinţă, cercetările lui Benedetti şi Emmelot (1965) care au arătat că arhitectura membranelor plasmatice izolate din celulele hepatice poate fi influenţată de condiţiile de izolare. Dacă membranele sînt izolate la 0°C ele au o structură continuă; dacă izolarea lor este făcută la 37°C, microscopia electronică pune în evidenţă un „pavaj" de hexagoane avînd între centrele lor o distanţă de 90 Å. S-a emis ipoteza că această dispoziţie ar corespunde unei organizări micelare a fosfolipidelor membranare şi că, printr-o astfel de aranjare, ar fi posibilă trecerea apei şi a substanţelor hidrosolubile. Trecerea fosfolipidelor de la o organizare micelară la una lamelară este un fenomen reversibil şi a fost demonstrată şi cu ajutorul modelelor de membrane artificiale (fig. 46). Este posibil ca acest fenomen să se desfăşoare, în cursul vieţii celulare, şi în membranele plasmatice.

Dealtfel, cercetările efectuate pe membrane „sintetice", formate din fosfolipide şi proteine, au arătat numeroase asemănări cu membranele naturale, demonstrînd — totodată — şi utilitatea unor modele artificiale în investigarea funcţiei şi structurii membranelor biologice.

Compoziţia chimică a membranelor va fi examinată în detaliu în capitolul consacrat biofizicii membranelor, în relaţie cu funcţiile lor. Menţionăm doar că stratul proteic care „învelește" fosfolipidele membranare diferă, din punct de vedere structural, pe faţa internă şi pe faţa externă a membranei. Partea externă este formată din mucoproteine care au roluri complexe, printre care şi în determinarea sarcinii electrice a celulei sau în determinarea specificităţii de grup sanguin. Pe suprafaţa celulei au fost identificaţi recent şi acizi nucleici (ADN şi ARN), a căror semnificaţie în structura şi funcţiile membranei rămîne — deocamdată — obscură.

9.2. RIBOZOMII

Aşa cum apar pe fotografiile electronomicroscopice făcute după secţiunile ultrafine ale celulelor — unde Palade i-a descoperit în 1953 — ribozomii sînt particule sferice, dense faţă de electroni, avînd un diametru de aproximativ 150 Å. Pot fi observaţi liberi în hialoplasmă sau ataşaţi la reticulul endoplasmic (*RE*). Ribozomii care nu sînt ataşaţi la *RE* apar fie izolaţi fie dispuşi în şiruri. O unitate ribozomală este compusă din două subunităţi avînd constante de sedimentare şi deci greutăţi moleculare diferite. Preparatele purificate prin ultacentrifugare au evidenţiat o subunitate cu o constantă de sedimentare de 30 S (masă moleculară $0{,}75 \times 10^6$), şi o altă subunitate cu 50 S (masă moleculară $1{,}8 \times 10^6$). Cele două subunităţi formează *ribozomul activ*, cu o constantă de sedimentare de 70 S, numai în momentul în care începe sinteza proteică. Ribozomii pot forma şi dimeri avînd constanta de sedimentare de 100 S (fig. 47).

Scanned with OKEN Scanner

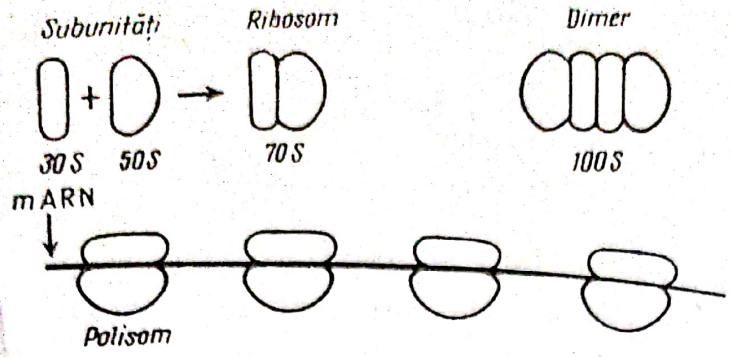


Fig. 47 Organizarea ribozomilor de *Escherichia coli* (după Berkaloff, Bourguet, Favard și Guinnebault, 1968).

Dispunerea ribozomilor în șiruri de 5—40 unități de-a lungul „benzii" de ARN mesager, în cursul „descifrării" necesare sintezei proteice, dă naștere la *polizomi* (fig. 47).

Din punct de vedere chimic ribozomii sînt particule nucleoproteice a căror compoziție reflectă — și ea — diferența dintre subunități. Deși compoziția proteică nu este încă stabilită precis, s-a văzut, în studii efectuate pe ribozomii de *Escherichia coli*, că subunitatea 30 S cuprinde aproximativ 20 tipuri de proteine care au o compoziție în aminoacizi și greutăți moleculare foarte asemănătoare, în timp ce subunitatea 50 S posedă 30 tipuri de proteine. În ceea ce privește conținutul în ARN, subunitatea 30 S are un ARN cu o greutate moleculară de aproximativ 550.000 daltoni, iar subunitatea 50 posedă două tipuri de ARN: unul cu o greutate moleculară de 1.100.000 daltoni și alt tip cu o greutate moleculară de 40.000 daltoni.

Nu vom discuta nici semnificația funcțională a subunităților ribozomale, nici intervenția ribozomilor în actul sintezei proteice, deoarece prima problemă formează obiectul a numeroase controverse, iar cea de-a doua depășește cadrul prezentării noastre.

9.3. RETICULUL ENDOPLASMIC

Reticulul endoplasmic (*RE*) este format dintr-un sistem de saci aplatizați și conducte delimitate de membrane electron-dense, cu o grosime de 75 A și la care regăsim structura trilaminară a membranelor descrise la început. Elementele care formează *RE* comunică frecvent între ele formînd o rețea canaliculară care l-a determinat pe Porter s-o numească reticul endoplasmic. Cavitățile *RE* au forme foarte variate, cu excepția regiunii perinucleare unde vin în contact cu membrana nucleară.

Se poate remarca prezența sau absența ribozomilor pe membranele *RE*.

În afara produşilor care aparţin ribozomilor ataşaţi de *RE*, acesta este format din fosfolipide (35%) şi proteine (60%) dintre care o parte însemnată sînt enzime interesate în glicoliză, în sinteza colesterolului sau — în ţesuturi specializate ca suprarenala, enzime cu rol în sinteza produşilor de secreţie a ţesutului respectiv.

Tot din sistemul membranar al citoplasmei face parte şi *aparatul Golgi* (*aparatul reticular intern*), format din saci aplatizaţi, dispuşi în „teancuri", dînd impresia unor discuri concave (sistemele respective poartă numele de *dihtiozomi*), avînd la periferie vezicule cu un diametru de 500—1000 Å. Membranele care limitează dihtiozomii şi veziculele au o grosime de 75 Å.

Arhitectura chimică a aparatului Golgi relevă prezenţa, în cantităţi aproape egale, a fosfolipidelor şi proteinelor (ambele provenind din membrane) şi a unor enzime (fosfataze).

9.4. NUCLEUL

Nucleul constituie sediul unor importante activităţi legate de viaţa celulei. Este alcătuit dintr-o membrană dublă formată din foiţe cu o grosime de 75 Å şi separate de un spaţiu variabil (150—170 Å) şi care este traversată de pori cu un diametru variind între 300 şi 1000 Å.

În interiorul membranei se află sucul nuclear (cariolimfa) în care pot fi observate mase de cromatină şi unul sau mai mulţi nucleoli.

Membrana nucleară merită o atenţie deosebită datorită unor probleme particulare pe care le pune transportul substanţelor. Existenţa porilor în membrana nucleară ar implica faptul ca schimburile nucleo-citoplasmice şi, în special, transportul materialelor produse în nucleu şi destinate utilizării în citoplasmă (mai ales tipurile de ARN produse în nucleol), să se facă prin aceşti pori. Fenomenul de transport prin membrana nucleară pare însă mai complicat. Există cercetări (Feldherr, 1965) care arată că prin porii membranei nucleare nu pot trece particule cu dimensiuni mai mari de 85 Å, deci mult mai mici decît porii. Feldherr presupune existenţa în interiorul porilor a unei substanţe care ar juca rol de „filtru". Pe de altă parte însă există date obţinute cu ajutorul microscopiei electronice care arată trecerea unor particule de ARN ribozomal (diametru de 150 Å) prin porii membranei nucleare. Alte experienţe aduc rezultate contradictorii, ceea ce face ca problema să rămînă deschisă, neştiindu-se precis — pînă în prezent — dacă schimburile nucleo-citoplasmatice se fac numai prin pori sau şi prin foiţele internă şi externă ale membranei nucleare.

Două organite celulare, dintre care unul specific celulei vegetale, interesează în mod particular pe biofizician : mitocondria şi cloroplastul. Sedii a unor procese legate de transformările energetice implicate în viaţa celulei, rolul lor va fi analizat în capitolul consacrat problemelor de bioenergetică.

Scanned with OKEN Scanner

9.5. MITOCONDRIILE

Mitocondria este un organit polimorf (bastonaş sau sferă) cu dimensiuni de 1—4 microni (lungime) şi 0,3—0,7 microni (diametru). Secţiunile ultrafine, examinate la microscopul electronic, arată o infrastructură specifică. Mitocondriile sînt mărginite de o membrană dublă, fiecare dintre cele două foiţe care o compun avînd o grosime de 75 Å (analiza fină a foiţelor arată o structură identică tuturor tipurilor de membrane). Membrana externă continuă este separată de membrana internă printr-un spaţiu de aproximativ 100 Å. Membrana internă formează, prin invaginare, numeroase pliuri dispuse perpendicular cu axa principală a mitocondriei, pliuri care se numesc *criste mitocondriale* (fig. 48). Este de notat faptul că membrana internă formează aceste criste pentru a realiza o cît mai mare suprafaţă membranară într-un volum dat. Membrana internă delimitează *matricea mitocondrială* în care pot fi observate granule electronoopace cu un diametru de aproximativ 500 Å. Examenul electronomicroscopic al feţei matriciale a membranei interne arată şi existenţa unor particule cu un diametru de 85—90 Å, legate de membrană printr-un peduncul (fig. 49, 50). În aceste unităţi elementare şi în criste — în general —se află sediul mecanismelor de cuplare energetică şi al sistemelor de transport al electronilor.

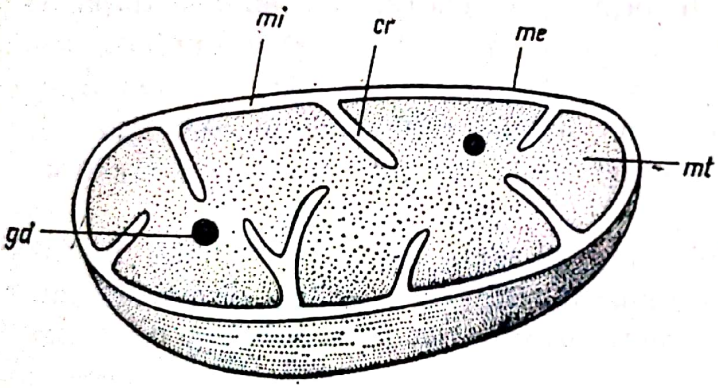


Fig. 48 Schema organizării interne a mitocondriei: *me* — membrana externă; *mi* — membrana internă; *cr* — creastă mitocondrială; *mt* — matricea mitocondrială; *gd* — granulă densă.

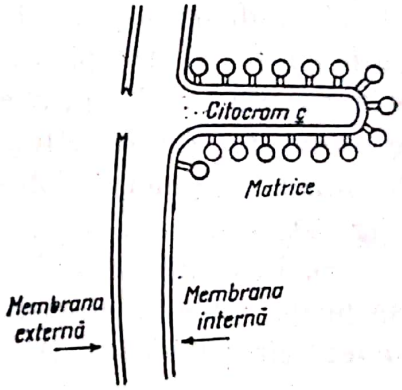


Fig. 49 Localizarea citocromului *c* în membrana internă a mitocondriei (după Lenaz, 1974).

Din punct de vedere structural notăm prezenţa, în mitocondrii, a acelora şi macromolecule de proteine şi fosfolipide, ca în cazul celorlalte sisteme membranare dar fosfolipidele membranelor mitocondriale sînt caracterizate prin lanţuri lungi de lipide nesaturate, iar proteinele prin cantităţi deosebite de lanţuri de aminoacizi nepolari. În plus, în mitocondrii

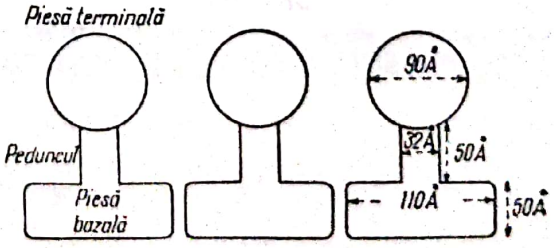


Fig. 50 Structura tripartită a unităţilor repetitive din membrana mitocondrială internă (după Green şi Perdue, 1966).

s-au pus în evidenţă trei tipuri de ADN (dintre care unul circular). S-au mai pus în evidenţă ARN (în ribozomi situaţi atît pe membrana externă cît şi în interiorul mitocondriei) precum şi proteine de tip miozinic, implicate în mecanismele de contracţie şi umflare a mitocondriei.

9.6. CLOROPLASTUL

Cloroplastul, organit specific celulei vegetale, transformă energia solară în energie chimică. Prezentat sub forma unor discuri lenticulare (3—10 microni diametru şi 1—2 microni grosime) în care se observă granule verzi de aproximativ 0,5 microni (*grana*). Examenul electronomicroscopic relevă, la exterior, o membrană dublă (*membrana plastidială externă* şi *membrana plastidială internă*), la care fiecare foiţă are o grosime de 75 Å. Această dublă membrană delimitează *stroma* în care se găsesc *lamelele*, dispuse paralel unele faţă de celelalte, şi orientate după axa principală a cloroplastului. Lamelele au o structură granulară, fiind formate din două „pavaje" de particule cu un diametru de 200 Å şi o grosime de 100 Å. Particulele au fost denumite *cuantasomi*, unde sînt localizaţi pigmenţii fotosintetici şi unde au loc reacţiile fotochimice (fig. 51, 52).

Şi în cazul cloroplastului, ca şi în cazul celorlalte sisteme descrise, se poate remarca unitatea compoziţională şi structurală necesară pentru îndeplinirea unor funcţii legate de transformările de materie sau de energie.

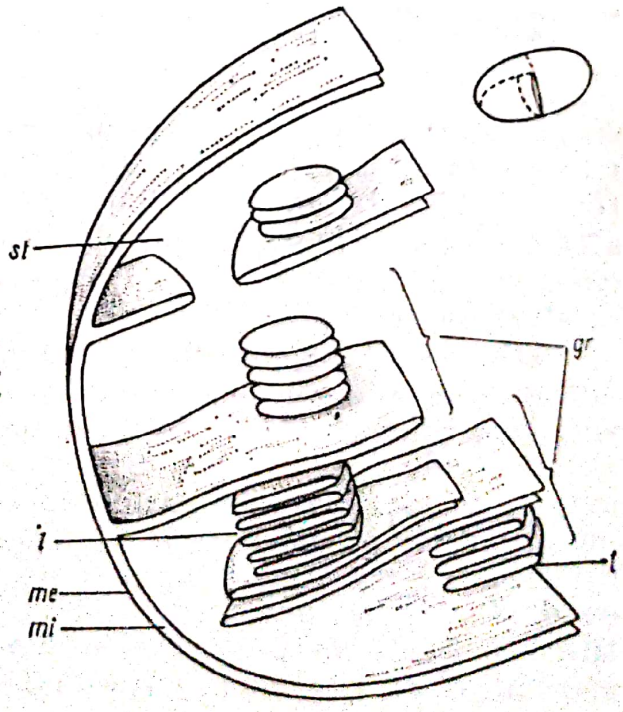


Fig. 51 Reprezentare schematică a cloroplastului:
me — membrana externă; *mi* — membrana internă; *l* — lamele; *st* — stroma; *gr* — grana (după Berkaloff, Bourguet, Favard şi Guinnebault, 1968).

Scanned with OKEN Scanner

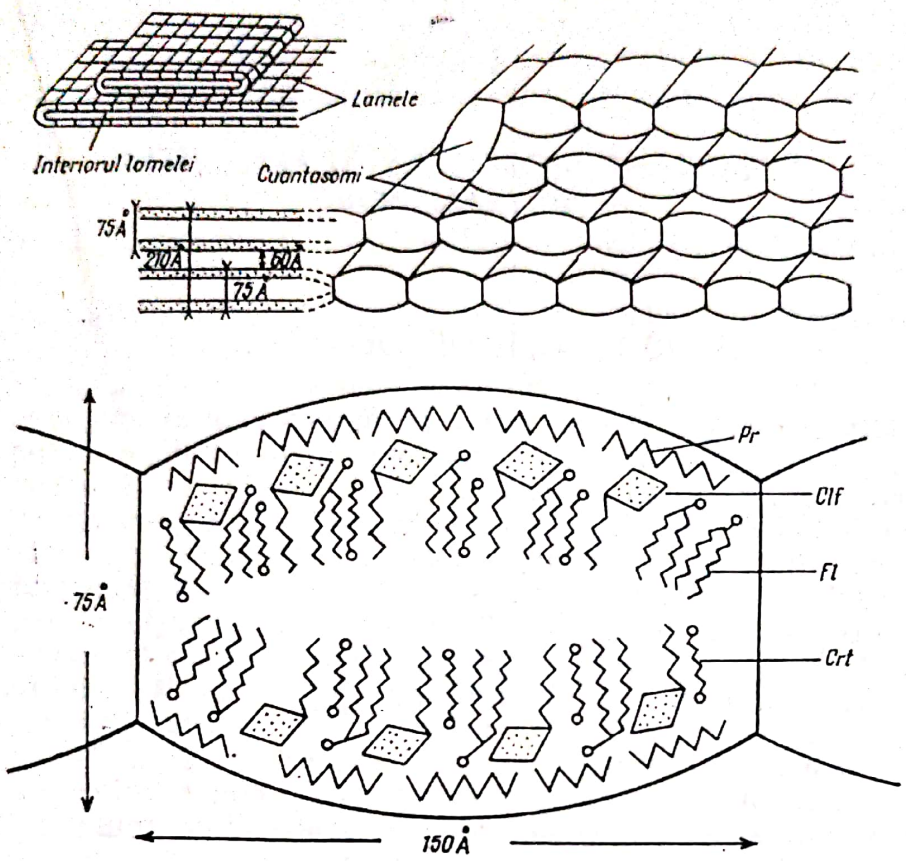


Fig. 52 Organizarea lamelelor din cloroplaste:
Pr — proteine; *Fl* — fosfolipide; *Clf* — clorofilă; *Crt* — caroten (după G i r a u d, 1964).

În cazul cloroplastului s-a remarcat şi asemănarea structurală cu bastonaşele şi conurile din retină, ce ea ce sugerează necesitatea existenţei unor similarităţi de structură necesare proceselor de absorbţie iniţială a cuantelor de lumină.

BIBLIOGRAFIE

A.C. G i e s e: *Cell Physiology.* Saunders, Philadelphia, 1973.
E. B r e s n i c k şi A. S c h w a r t z: *Functional dynamics of the cell.* Academic Press, New York, 1968.
D. C h a p m a n şi R.B. L e s l i e: *Molecular biophysics.* Oliver and Boyd, Edinburgh, 1967.
J. M. A l l e n (editor): *Molecular organization and biological function.* Harper and Row, New York, 1967.
A. B e r k a l o f f, J. B o u r g u e t, P. F a v a r d şi M. G u i n n e b a u l t: *Biologie et physiologie cellulaire.* Hermann, Paris, 1967.
J.M. A l l e n (editor): *The Molecular control of cellular activity.* McGraw-Hill, New York, 1962.
I. D i c u l e s c u, D o i n a O n i c e s c u şi L e t i ţ i a M i s c h i u: *Biologie celulară.* Ed.Acad. R.S.R., Bucureşti, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

10.

MEMBRANE BIOLOGICE ŞI FENOMENE DE TRANSPORT

10.1. NOŢIUNI GENERALE

Un sistem biologic se află într-o permanentă interacţiune cu mediul ambiant, această interacţiune reprezentînd o condiţie indispensabilă menţinerii vieţii. Acţiunea factorilor de mediu asupra unui sistem biologic, ca şi schimbul de substanţă între acesta şi mediul înconjurător se realizează prin intermediul unor structuri biologice complexe care funcţionează ca bariere atît între mediul extern şi organism cît şi între compartimentele în care este divizat din punct de vedere morfofuncţional organismul. Ca exemplu se poate cita învelişul cutanat care este prima barieră ce desparte organismul de mediul înconjurător, epiteliul alveolelor pulmonare care asigură şi reglează schimbul gazos la nivelul pulmonului sau epiteliul renal care are rol de barieră în fenomenele de excreţie. Tot ca bariere biologice pot fi considerate mucoasa digestivă şi endoteliul capilar. Barierele biologice prezentate pînă aici sînt constituite dintr-unul sau mai multe straturi de celule, ele fiind, de fapt, ţesuturi.

La nivel celular, însă, între mediul intracelular şi extracelular, între nucleu şi citoplasmă, precum şi între aceasta din urmă şi organitele celulare (mitocondrii, canalele reticulului endoplasmic etc.), barierele biologice sînt constituite din structuri specializate numite membrane cu rol funcţional de importanţă primordială în activitatea celulei. Deci membranele celulare pot reprezenta ele singure o barieră biologică în sensul în care această barieră a fost definită mai sus.

Este necesară precizarea noţiunii de membrană celulară deoarece în literatura de specialitate acest termen este foarte des întîlnit şi de multe ori semnificaţia sa diferă în concepţia unuia sau altuia dintre autori. Într-adevăr, investigarea celulei cu metode diferite evidenţiază la periferia celulei structuri diferite cărora li se atribuie denumirea de membrană celulară.

Astfel microscopul optic nu permite evidenţierea unor structuri organizate la suprafaţa celulei în timp ce microscopul în contrast de fază şi cel în lumină polarizată disting un strat diferenţiat citoplasmatic cu o grosime uneori de ordinul micronilor. La microscopul electronic apare o peliculă tristratificată avînd grosimea de ordinul zecilor de Å în timp ce cercetarea celulei cu metode electrice lasă să se presupună că celula este înconjurată de un strat rezistent electric cu o grosime de ordinul sutelor de Å.

În definirea noţiunii de membrană celulară trebuie, pe de altă parte să se ţină seama şi de funcţia îndeplinită de o asemenea structură periferică.

Scanned with OKEN Scanner

De aceea convenim să numim membrană celulară un ansamblu de structuri aflate la periferia celulei şi avînd ca principală funcţie limitarea şi controlul difuziunii libere a ionilor sau moleculelor între mediul extracelular şi cel intracelular.

10.2. STRUCTURA FIZICO-CHIMICĂ A MEMBRANELOR CELULARE

Structura membranei celulare poate fi studiată urmărind trei nivele succesive de organizare: a) ultrastructura şi proprietăţile membranei luată ca un întreg; b) compoziţia chimică a membranelor şi c) aranjamentul moleculelor în membrană.

10.2.1. ULTRASTRUCTURA ŞI PROPRIETĂŢILE MEMBRANEI

Principalele date privind ultrastructura membranelor celulare au fost prezentate în capitolul 9.

Există posibilitatea confecţionării unor membrane artificiale lipoproteice care au structuri asemănătoare cu cele ale membranelor naturale.

În tabelul 15 sînt menţionate cîteva dintre cele mai importante caracteristici fizice ale membranelor naturale şi artificiale.

TABELUL 15

Caracteristici fizice comparative ale membranelor naturale şi lipidice bimoleculare

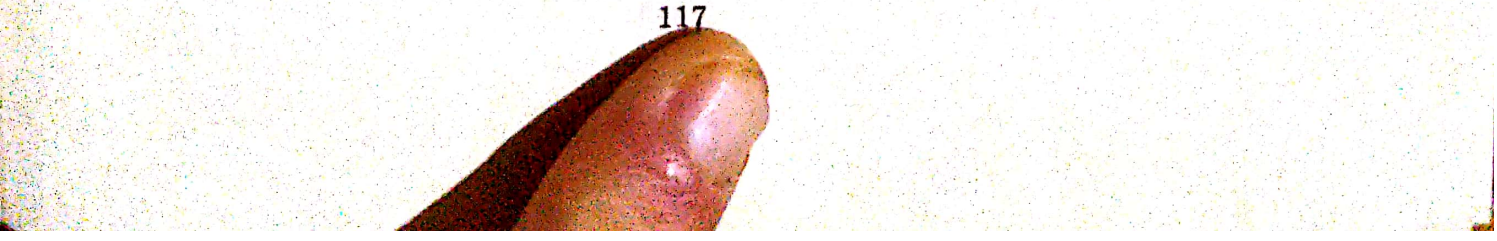
Proprietatea	Membrane naturale	Membrane bistratificate artificiale
Grosime (Å)		
Microscopie electronică	40—130	60—90
Difracţie de raze X (mielină)	40—85	
Rezistenţă (ohmi/cm)	10^2—10^5	10^3—10^9
Capacitate ($\mu F/cm^2$)	0,5—1,3	0,3—1,3
Diferenţă potenţial de repaus (mV)	10—88	0—140
Indice de refracţie	1,55	1,37
Tensiune interfacială (ergi/cm^2)	0,03—3,0	0,2—6,0
Permeabilitatea la apă (10^{-4} cm/s)	25—28	2,3—24

10.2.2. COMPOZIŢIA CHIMICĂ A MEMBRANELOR CELULARE

Membranele celulare sînt alcătuite din lipide, din material nelipidic (în cea mai mare parte proteine dar şi din glucide într-un procent redus, fie ca atare, fie incorporate în glicoproteine) şi apă.

Raportul dintre lipide şi proteine în materialul membranar uscat depinde mult de tipul de celulă investigată, aşa cum reiese din tabelul 16.

Analiza chimică a lipidelor ce intră în compoziţia membranei indică fosfolipidele ca principal constituent, mai ales în ţesutul nervos. Principalele fosfolipide întîlnite sînt fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidilinozitol, cefalina şi sfingomielina. În afara fosfolipidelor, în componenţa membranelor celulare intră şi cerebrozide şi colesterol.



Scanned with OKEN Scanner

Importanţa lipidelor membranare constă în aceea că ele permit contactul unui mediu hidrosolubil cu altul liposolubil evitînd discontinuităţi accentuate, aceasta deoarece lipidele dispun atît de grupări hidrofile cît şi de grupări hidrofobe.

TABELUL 16

Membrana	Proteine %	Lipide %
Eritrocit	60—80	20—40
Cloroplast	45	55
Mitocondrii	55	45
Mielină	20	80
Bastonaş retinian	40—60	20—40

Datele cu privire la natura chimică a proteinelor membranare sînt mai reduse. Se admite că proteinele din membrană pot fi clasificate în trei categorii :

— proteine structurale caracterizate printr-o mare afinitate pentru lipide şi solubilitate redusă în apă ;

— proteine cu proprietăţi enzimatice ce intervin în lanţul de transport electronic şi în metabolismul intermediar ;

— proteine de transport implicate în fenomenele de transport activ.

10.2.3. ARHITECTURA SUPRAMOLECULARĂ A MEMBRANELOR CELULARE

Moleculele ce intră în alcătuirea membranei se pot aranja unele în raport cu celelalte într-un mare număr de feluri. Modelele teoretice ale structurii moleculare a membranei reprezintă încercări de a selecţiona şi descrie aranjamentele moleculare cele mai probabile, care concordă în cea mai mare măsură cu datele experimentale acumulate în cursul cercetărilor cu privire la structura şi funcţia membranelor şi care respectă o serie de criterii de ordin termodinamic privind atingerea unui nivel minim de energie liberă în interacţiunile moleculare.

Principalele forţe care determină organizarea moleculelor în membrană sînt *forţele electrostatice* de atracţie şi repulsie ce acţionează între grupările ionizate, *forţele de tip Van der Waals* care în prezenţa apei pot fi stabilizate devenind interacţiuni hidrofobe şi *legăturile de hidrogen* ce asigură interacţiunile hidrofile.

Principalul model molecular al membranei celulare este modelul Danielli-Davson-Robertson conform căruia membrana este alcătuită dintr-o pătură centrală conţinînd molecule lipidice dispuse în dublu strat, privindu-se unele pe celelalte prin extremităţile lor hidrofobe şi orientîndu-şi capetele hidrofile în exterior, în strîns contact cu macromoleculele proteice ce formează păturile periferice ale membranei (fig. 53).

Scanned with OKEN Scanner

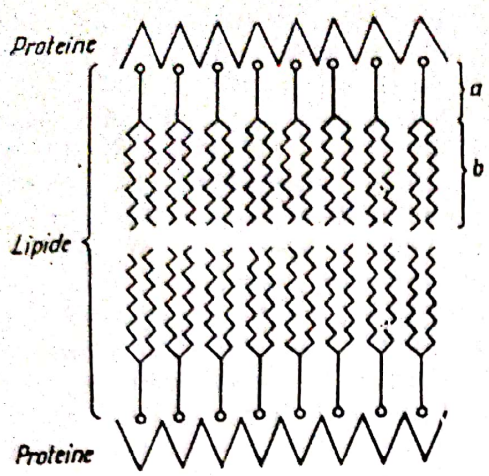


Fig. 53 Reprezentare schematică a aranjamentului molecular conform modelului teoretic clasic Danielli-Dawson-Robertson. Moleculele lipidice au cîte o extremitate polară hidrofilă (*a*) și o altă extremitate hidrofobă (*b*).

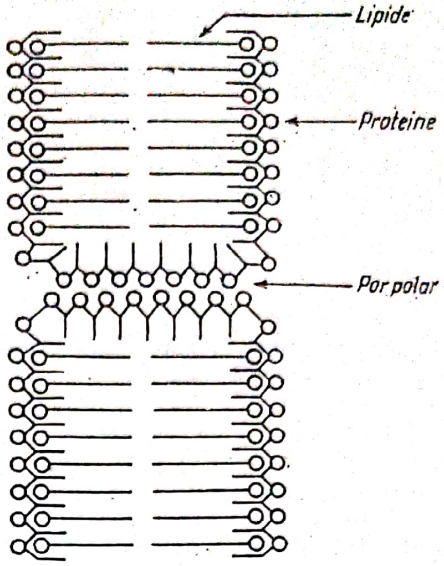


Fig. 54 Model teoretic al formării porilor transmembranari.

Dublul strat lipidic poate fi întrerupt din loc în loc de proteine care permit astfel formarea de pori în membrană (fig. 54).

În ultimul timp au fost elaborate numeroase alte modele teoretice ale membranei care scot în evidență ingeniozitatea autorilor lor dar și multiplele posibilități de aranjament molecular în membrană. Unele dintre aceste modele presupun încorporarea proteinelor în stratul lipidic, situație în care macromoleculele își modifică structura lor secundară și contribuie astfel în mai mare măsură la stabilizarea structurii membranelor. În această categorie se încadrează modelul complexului lipoproteic elaborat de Benson (fig. 55) și modelul în mozaic al lui Singer (fig. 56).

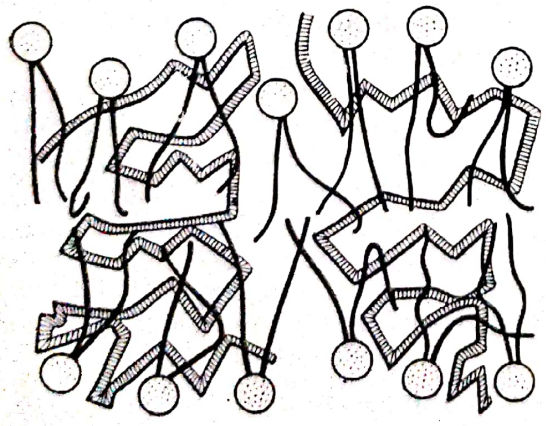


Fig. 55 Modelul complexului lipoproteic elaborat de Benson pentru structura moleculară a membranei.

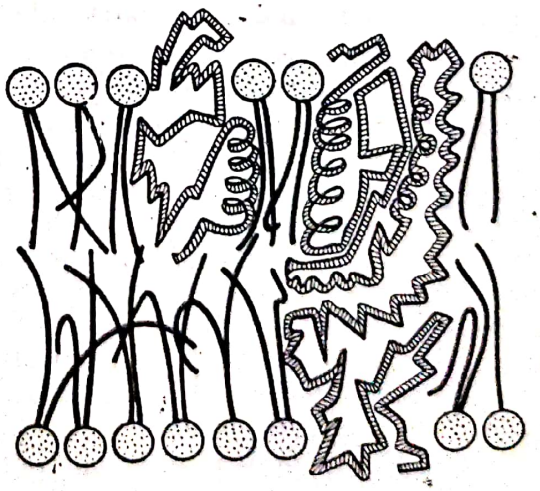


Fig. 56 Modelul teoretic al structurii membranei elaborat de Singer.

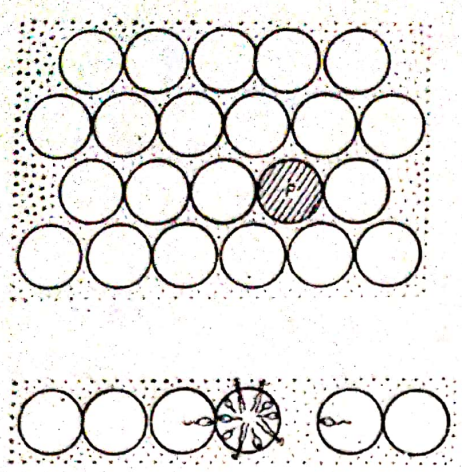


Fig. 57 Modelul micelar al lui L u c y : Micelele sferice sînt alcătuite de regulă din lipide dar printre acestea se pot intercala şi micele proteice (*P*).

Alte modele pleacă de la ipoteza conform căreia membrana este alcătuită din subunităţi lipoproteice (modelul lui S j ö s t r a n d) sau din micelii sferice (modelul micelar al lui L u c y) (fig. 57). Spaţiile dintre subunităţi ar permite, conform acestor modele, traversarea membranei de către molecule şi ioni.

În elaborarea modelelor moleculare ale membranei trebuie să se ţină seama însă şi de faptul că structura membranei nu este o structură permanentă ci se modifică în funcţie de dinamica fenomenelor celulare ca urmare a unor schimbări conformaţionale ale proteinelor (aşa cum ar avea loc în excitaţie conform teoriei lui T a s a k i şi S i n g e r) sau schimbări de fază ce privesc dublul strat lipidic ale membranei. În sfîrşit, un alt element care nu trebuie trecut cu vederea este participarea apei la realizarea structurii moleculare a membranelor şi la schimbările ce intervin în această structură în diferite împrejurări din viaţa celulei.

10.3. PERMEABILITATEA MEMBRANEI CELULARE

Pătrunderea substanţelor în interiorul celulei este asigurată de procesul de fagocitoză, pinocitoză şi de permeabilitatea propriu-zisă a membrane celulare.

Fagocitoza are ca urmare înglobarea unor particule solide de dimensiuni relativ mari şi se realizează prin emitere de prelungiri protoplasmatice pseudopodice care înconjură particula şi se reunesc în spatele ei.

Pinocitoza constă în înglobarea de picături microscopice de lichid extracelular conţinînd în suspensie particule coloidale şi macromolecule. Aceste particule aderă pe suprafaţa celulei care se invaginează local formînd în final o veziculă la periferia celulei. În alte cazuri se formează în dreptul particulei coloidale un canal adînc prin care picătura de lichid ce conţine particula pătrunde în citoplasmă, separîndu-se astfel un şirag de vezicule. În ultimul timp se consideră că pinocitoza este un fenomen mult mai răspîndit decît se credea avînd o însemnată pondere în permeabilitatea totală a celulei. În cele ce urmează va fi analizată numai permeabilitatea propriu-zisă a membranei citoplasmatice prin care se asigură pătrunderea, fie prin difuzie pasivă fie prin transport activ, a unor molecule de dimensiuni mici.

Viteza cu care moleculele pot traversa membrana se măsoară prin coeficientul de permeabilitate. Coeficientul de permeabilitate al unei membrane pentru o anumită substanţă solvită se defineşte prin cantitatea de substanţă exprimată în moli, ce traversează un cm^2 de membrană

Scanned with OKEN Scanner

în unitatea de timp atunci cînd diferența de concentrație a substanței de o parte și de cealaltă a membranei este egală cu un mol/cm³.

Expresia matematică a coeficientului de permeabilitate se obține pe baza legii difuziunii lui F i c k

$$\frac{dm}{dt} = -DS\frac{dc}{dx}$$

în care

$\frac{dm}{dt}$ = viteza de difuzie

D = coef. de difuzie

S = aria de trecere

$\frac{dc}{dx}$ = gradient de concentrație

Deoarece în cazul membranei se consideră că gradientul de concentrație se stabilește numai pe o distanță egală cu grosimea membranei, legea lui F i c k devine

$$\frac{dm}{dt} = -S\frac{D}{x}(c_1 - c_2)$$

în care c_1 și c_2 reprezintă concentrațiile substanței în mediile apoase ce se găsesc de o parte și de cealaltă a membranei, iar x este grosimea membranei.

Raportul $\frac{D}{x}$ devine astfel coeficient de permeabilitate P iar legea difuziunii se poate scrie:

$$\frac{dm}{dt} = -SP(c_1 - c_2)$$

Deoarece coeficientul de difuzie D se măsoară în cm²/s coeficientul de permeabilitate se măsoară în cm/s.

Experimental, permeabilitatea membranei celulare pentru o anumită substanță se determină prin introducerea substanței respective în mediul de suspensie al celulelor și măsurarea după un timp determinat a concentrației intracelulare a substanței dizolvate.

Folosirea izotopilor radioactivi a permis cunoașterea precisă a coeficienților de permeabilitate ai diferitelor membrane pentru numeroase substanțe.

Membrana se comportă diferit în funcție de natura substanțelor angajate în traversarea ei. Încă din 1937, C o l a n d e r și B a r l u n d au constatat că permeabilitatea membranei pentru substanțele liposolubile (eteri, cetone etc.) depinde linear de coeficientul de partiție ulei/apă a acestora. Coeficientul de partiție ulei/apă al unei substanțe este raportul dintre concentrația acelei substanțe în ulei și concentrația în apă după stabilirea echilibrului de o parte și de cealaltă a interfeței ulei/ apă. Cu

alte cuvinte, cu cît o substanţă e mai solubilă în lipide, cu atît ea trece mai rapid prin membrană. Acest lucru este normal cunoscîndu-se proporţia mare de lipide în compoziţia membranei.

Membrana se dovedeşte însă permeabilă şi pentru substanţe lipsite de proprietatea de a se dizolva în lipide ca apa, electroliţi, zaharoză etc. Trecerea acestor substanţe prin membrană nu se poate înţelege decît dacă admitem existenţa unor zone în care stratul continuu lipidic este întrerupt de pori sau canale apoase care transformă membrana într-o sită ce permite pasajul substanţelor hidrosolubile.

A apărut astfel conceptul de membrană în mozaic care se lasă traversată de diferite substanţe în funcţie atît de coeficientul lor de partiţie, cît şi de dimensiunea moleculelor. În general microscopia electronică sprijină această teorie identificîndu-se regiuni în care straturile proteice ale membranei se contopesc străpungînd pelicula mijlocie lipidică şi creînd astfel pori. Electronografia arată uneori şi comunicări directe între canalele reticulului endoplasmic şi mediul extracelular prin spaţii apoase ale membranei.

10.4. TRANSPORTUL PASIV PRIN MEMBRANE

Moleculele substanţei aflate în soluţie apoasă ca şi moleculele apei execută mişcări dezordonate imprimate de agitaţia termică. Odată ajunse în vecinătatea membranei ele au o şansă mai mare sau mai mică de a o traversa în funcţie de natura şi dimensiunile lor pe de o parte şi de proprietăţile membranei pe de altă parte. Această şansă se oglindeşte în coeficientul de permeabilitate al membranei pentru substanţa respectivă. Aşadar coeficientul de permeabilitate indică măsura în care membrana limitează difuziunea liberă a substanţei dizolvate.

Fiind vorba deci de un fenomen de difuzie, transportul pasiv prin membrană va fi determinat de existenţa unei diferenţe de concentraţie a substanţei între compartimentul extracelular şi cel intracelular sau cu alte cuvinte de gradientul de concentraţie al substanţei.

Existenţa acestui gradient de concentraţie conferă moleculelor energia necesară pentru a se deplasa către acel compartiment în care concentraţia lor este mai mică.

Un element nou apare atunci cînd este vorba de transportul ionilor, adică al unor particule încărcate electric deoarece, aşa cum se va arăta în capitolul „Bioelectrogeneză" mediul intracelular are de obicei o încărcare electrică negativă în raport cu mediul extracelular. În acest caz, pe lîngă gradientul de concentraţie apare şi un gradient de potenţial electric care imprimă ionilor o energie suplimentară datorită forţelor de atracţie sau de respingere electrostatică. Aceste două energii de care dispun ionii se sumează şi suma lor este cea care determină în final sensul şi amploarea deplasării, deci sensul şi amploarea transportului pasiv.

Expresia energiei imprimate de gradientul de concentraţie este:

$$E_c = RT \ln \frac{c_1}{c_2}$$

în care R = constanta universală a gazelor
c_1 şi c_2 = concentraţiile substanţelor de o parte şi de cealaltă a membranei.

Scanned with OKEN Scanner

Expresia energiei imprimate de gradientul de potenţial este :

$E_e = nFE_m$

în care n = valenţa ionului
F = numărul lui Faraday
E_m = diferenţa de potenţial între compartimentul intra şi cel extracelular.

Suma acestor energii este, evident :

$E_c + E_e = RT \ln \frac{c_1}{c_2} + nFE_m$ şi fiind o energie potenţială poartă numele de *potenţial electrochimic al substanţei.*

Transportul net de substanţă încetează în momentul în care potenţialul electrochimic devine minim.

În concluzie, transportul pasiv al substanţelor solvite prin membrană depinde de următorii factori :

a) Coeficientul de permeabilitate al membranei pentru substanţa dată. Factorii de care depinde la rîndul său acest coeficient au fost examinaţi mai înainte.

b) Gradientul de concentraţie al substanţei de o parte şi de alta a membranei.

c) Pentru ioni transportul pasiv depinde şi de gradientul de potenţial electric existent în membrană ca şi de sarcina electrică a ionului.

În continuare vor fi studiate două situaţii particulare care apar în transportul pasiv prin membrana celulară, situaţii generate de caracterul semipermeabil al acestei membrane. O membrană este semipermeabilă în cazul în care ea este permeabilă pentru apă şi substanţe micromoleculare dizolvate dar este practic total impermeabilă pentru macromolecule. Un caz particular de transport pasiv este *transportul apei prin membrana celulară.*

Există două moduri de a studia permeabilitatea celulelor la apă. Prima posibilitate constă în a introduce în mediul extracelular apă tritiată sau apă grea (D_2O) şi de a urmări ritmul de pătrundere în interiorul celulei. Cea de-a doua este aceea prin care se studiază modificarea volumului unei celule atunci cînd este pusă în medii hipo- sau hipertonice. În primul caz trecerea apei se face prin difuzie simplă iar în cel de-al doilea caz are loc fenomenul de osmoză explicat prin existenţa unei membrane semipermeabile. Celula transportă apă prin ambele mecanisme, mecanismul de transport prin difuzie nefiind cu nimic diferit de mecanismul de difuzie al altor substanţe iar osmoza apărînd atunci cînd au loc variaţii de presiune osmotică în mediul extra sau intracelular.

Este interesant, însă, că permeabilitatea membranei pentru apă, în cazul în care are loc osmoza, este de cîteva ori mai mare decît permeabilitatea membranei pentru apă atunci cînd trecerea se face prin difuzie simplă. Se pare că existenţa unui flux net de apă prin membrană (cazul osmozei) duce la facilitarea traversării membranei, cu alte cuvinte o moleculă de apă trece mai uşor prin membrană dacă şi alte molecule de apă trec concomitent cu ea şi în aceeaşi direcţie. În sfîrşit, ca şi în cazul capilarelor sanguine, în cazul apei pot fi luate în consideraţie şi fenomene de ultrafiltrare datorită apariţiei unei presiuni hidrostatice în mediul extracelular, dar acest transport de apă prin membrana celulară este incomparabil

Scanned with OKEN Scanner

mai puțin important decît transportul similar de apă prin pereții capilarelor sanguine.

O altă consecință a caracterului semipermeabil al membranei celulare privește transportul pasiv al ionilor. Ceva mai înainte s-a afirmat că transportul ionilor se face pînă în momentul atingerii unui echilibru și că acest punct de echilibru corespunde potențialului electrochimic minim al substanței în condițiile date. Dar la condițiile date atunci (concentrații, diferență de potențial, sarcina ionilor) trebuie adăugată o nouă condiție și anume faptul că cel puțin un constituent al sistemului (macromoleculele proteice) se prezintă sub formă ionizată dar nu se poate deplasa el însuși prin membrană ci se mulțumește să influențeze deplasarea acelor componenți încărcați electric pentru care membrana se arată permeabilă. În aceste împrejurări se atinge în final un nou echilibru denumit echilibru de membrană D o n n a n.

Pentru explicarea echilibrului *Donnan* va fi analizat cazul particular al unor soluții apoase aflate în două compartimente separate de o membrană semipermeabilă. În primul compartiment se găsesc ioni difuzibili de K^+ și Cl^- împreună cu o a treia specie de ioni ce nu pot traversa membrana, notați cu R^-.

Compartimentul 2 conține numai ioni difuzibili de K^+ și Cl^-.

Prezența anionilor R^- în primul compartiment obligă ionii de K^+ și Cl^- să se repartizeze în cele două compartimente astfel încît vor fi satisfăcute următoarele relații :

a) $$\frac{[Cl^-]_2}{[Cl^-]_1} = \frac{[K^+]_1}{[K^+]_2} = r$$

b) $r > 1$

c) presiunea osmotică va fi mai mare în compartimentul în care există ionul nedifuzibil (compartimentul 1).

10.5. TRANSPORTUL ACTIV

Transportul pasiv al substanțelor, așa cum a fost descris mai sus, are loc prin membrana celulară dar tot atît de bine poate avea loc și în cazul în care se folosește o membrană artificială și se reproduc cît mai fidel condițiile de concentrație și de potențial electric din celula vie. Transportul pasiv nu necesită o intervenție activă din partea celulei sub forma unei cheltuieli de energie metabolică. El are loc conform unor legi fizice bine precizate și se poate cunoaște prin aplicarea acestor legi la condițiile date. În celula vie există însă și un alt tip de transport de substanțe prin membrană care nu se efectuează conform prevederilor legilor fizice amintite iar moleculele, în loc să evolueze către un potențial electrochimic minim se deplasează către o stare de energie potențială mai ridicată. Este evident că acest fel de transport nu are loc de la sine ci necesită un consum de energie furnizată de metabolismul celular. Acest transport poartă numele de transport activ.

Scanned with OKEN Scanner

Există cazuri în care deplasarea moleculelor solvite nu are loc împotriva gradienţilor de concentraţie sau de potenţial ci în acelaşi sens (ca şi în cazul transportului pasiv) dar amploarea acestui transport este mult mai mare decît cea prevăzută de legile fizico-chimice amintite mai sus, legi care dirijează transportul pasiv. În acest caz este vorba de o varietate de transport activ care poartă numele de „difuzie favorizată".

Atît în transportul activ, cît şi în difuzia favorizată are loc intervenţia energiei metabolice care execută o adevărată pompare a moleculelor dintr-o parte în cealaltă a membranei. Mecanismul de transport activ a căpătat din această cauză denumirea de mecanism de pompare moleculară sau ionică, după cum este vorba de transportul moleculelor neionizate sau al ionilor. Astfel celulele epiteliului intestinal încorporează foarte activ zaharurile şi cheltuiesc energie pentru punerea în mişcare a pompei moleculare de zaharoză. Majoritatea celulelor şi îndeosebi celulele denumite „excitabile" (celulele nervoase, musculare, glandulare) pompează activ Na^+ către exterior şi K^+ către interior, cheltuind energie pentru pompa ionică de Na^+ şi K^+.

Au fost descrise numeroase alte pompe care transportă Ca^{++}, apă, ioni H^+, Cl^- şi care contribuie în mod esenţial la îndeplinirea funcţiei specifice a diferitelor tipuri de celule.

Celula furnizează energie mecanismelor de transport activ prin intermediul compuşilor macroergici şi, în special, prin intermediul moleculei de ATP care eliberează energia prin scindarea sa în ADP şi P, sub influenţa unei ATP-aze. Dovezile privind existenţa acestui mecanism de transport activ au fost obţinute prin blocarea cu diferite substanţe a reacţiilor furnizoare de energie. Consecinţa a fost o alterare evidentă a transportului de substanţă prin membrană. Este interesant de remarcat că mecanismul de transport activ se realizează prin trepte succesive de transport pasiv dar care sînt ordonate într-un anumit sens de desfăşurare prin intervenţia energiei celulelor într-un punct al lanţului de procese.

În esenţă, se presupune că există în membrană un sistem de molecule transportoare care se deplasează împreună cu moleculele solvitului ce urmează să fie pompat, de la o faţă la cealaltă a membranei datorită unui gradient de concentraţie. Aceste molecule transportoare suferă la un moment dat o transformare, primind energie metabolică şi abandonează molecula solvită în compartimentul opus, aflat de cealaltă parte a membranei.

Descrierea mai amănunţită a unei varietăţi de pompe — pompa ionică de Na^+ şi K^+ — se va face în capitolul 11.

BIBLIOGRAFIE

Ponder E. — *The Cell*, vol. I, Acad. Press — New York-London, 1961.

Rothfield L. — *Structure and Function of Biological Membranes*—Acad. Press New York-London 1971.

Chapman D. — *Biological Membrane*, Acad. Press — London-New York, 1968.

Korn E. D. — *Structure of Biological Membranes* — Science 153, 1491—1498, 1966.

Hendler R.W. — *Biological Membrane Ultrastructure* — Physiol. Rev. 51, 66—97, 1971.

Finean J.B., Coleman S., Knutton S., Limbrik A.R., Thompson J.E. — Structure Studies of Cell Membrane Preparations — J.Gen. Physiol., 51, 197—255, 1968.

11.

BIOELECTROGENEZA

Producerea de electricitate de către materia vie este un fenomen ce însoţeşte viaţa. Acest fenomen poartă numele de bioelectrogeneză şi prezintă două aspecte :

— menţinerea unei stări electrice caracteristice, adică a unei polarităţi electrice ;

— schimbări ale acestei stări electrice în mod spontan sau ca răspuns la modificările factorilor de mediu.

De asemenea, materia vie e caracterizată ca orice substanţă prin anumiţi parametri electrici ca : impedanţă, capacitate etc. Aceşti parametri variază depinzînd de starea funcţională a sistemului viu.

11.1. BIOELECTROGENEZA CELULARĂ

11.1.1. DISTRIBUŢIA IONILOR ÎN MEDIILE INTRACELULARE ŞI EXTRACELULARE

Din punct de vedere electric, materia vie se comportă ca un conductor electrolitic. O mare parte din moleculele ce intră în compoziţia mediului intra- şi extracelular se află în stare disociată sub formă de anioni şi cationi. Distribuţia ionilor în celulă şi în afara ei nu este omogenă. Activitatea electrică a celulei depinde în special de acei ioni care se găsesc în număr mare în celulă şi mediul extracelular şi aceştia sînt ionii de K^+, Na^+, Cl^- precum şi un grup heterogen de ioni negativi (acizi organici, polipeptide, proteine ionizate negativ), ioni care vor fi numiţi în continuare anioni organici. Deosebit de important este că aceşti anioni au dimensiuni moleculare mari şi nu pot părăsi celula decît în cazul lezării sau distrugerii ei. Pentru ei membrana celulară este impermeabilă. În schimb, ionii K^+, Na^+, Cl^- pot trece prin membrană în ambele sensuri.

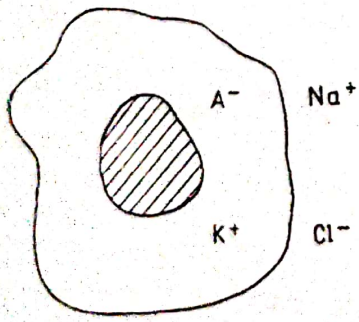


Fig. 58 Reprezentare schematică a distribuţiei principalilor ioni în mediul intracelular şi extracelular, pentru o celulă neexcitată.

În general, ionii de Na^+ şi Cl^- predomină în exteriorul celulei, în timp ce ionii de K^+ ating concentraţii mari în interiorul celulei, alături de anionii organici (fig. 58).

Scanned with OKEN Scanner

Iată mai jos distribuţia ionilor monovalenţi în celula nervoasă :

	Exterior	*Interior*	*Raport*
Na	150 mM	15 mM	$[Na]_e/[Na]_i = 10$
K	5 mM	150 mM	$[K]_i/[K]_e = 30$
Cl	125 mM	9 mM	$[Cl]_e/[Cl]_i = 14$

11.1.2. POTENŢIALUL ELECTRIC CELULAR DE REPAUS

Asimetria distribuţiei ionice generează o diferenţă de potenţial între interiorul şi exteriorul celulei, de circa 70—90 mV, interiorul fiind negativ.

Încărcarea negativă a interiorului celular este determinată în primul rînd de anionii organici permanent intracelulari şi în al doilea rînd de fapul că ceilalţi ioni amintiţi se distribuie în aşa fel încît nu pot neutraliza în întregime sarcinile negative ale anionilor intracelulari.

Există de asemenea o diferenţă de potenţial între nucleu şi citoplasmă : nucleul este mai negativ cu 10 mV decît citoplasma.

Valoarea potenţialului de repaus depinde de tipul celulei investigate de starea funcţională a celulei şi de compoziţia mediului extracelular. Este în general un indicator destul de fidel al stării funcţionale a celulei.

Înregistrarea potenţialului de repaus se face cu electrozi foarte subţiri (în jur de 1 micron), denumiţi microelectrozi.

Distribuţia inegală a ionilor de o parte şi de alta a membranei este consecinţa transportului ionic transmembranar care poate fi efectuat pasiv (fără cheltuială de energie metabolică) şi activ (prin pompare metabolică).

Transportul pasiv apare ca urmare a gradienţilor de concentraţie şi de potenţial electric transmembranar.

Cînd un ion este afectat de ambii gradienţi el va avea o energie totală $E_{ec} = E_e + E_c$. Această energie totală poartă numele de potenţial electrochimic şi aşa cum s-a arătat în capitolul „Membrane biologice" se exprimă prin relaţia :

$$E_{ec} = RT \ln \frac{C_1}{C_2} + nFE_m,$$

unde C_1 şi C_2 sînt concentraţiile acelui ion în mediile intracelular şi extracelular.

Fiecare ion se va deplasa într-un sens sau altul pînă cînd potenţialul său electrochimic va căpăta valoarea zero, deci pînă la situaţia de echilbru. Înlocuind în formulă E_{ec} cu zero obţinem ecuaţia lui Nernst care arată ce diferenţă de potenţial apare între două compartimente ce conţin soluţii de concentraţii diferite ale aceluiaşi ion.

Dacă repartiţia ionilor de Na, K şi Cl ar fi rezultatul unui transport în exclusivitate pasiv, atunci, conform relaţiei lui Nernst, valorile potenţialelor electrice date de fiecare ion în parte ar fi : $E_{K^+} = -95$ mV, $E_{Cl^-} = -90$ mV şi $E_{Na^+} = +65$ mV (pentru celula nervoasă). Cum diferenţa de potenţial reală este în jur de — 90 mV rezultă că repartizarea

ionilor de K şi Cl s-ar datora aproape exclusiv unui transport pasiv în timp ce distribuţia ionilor de Na presupune intervenţia unui transport activ împotriva gradientului electrochimic.

Nerespectarea integrală a prevederilor legii lui Nernst de către ionii de K şi Cl se explică prin faptul că aceşti ioni trebuie să mai răspundă şi cerinţei legii echilibrului de membrană Donnan faţă de o membrană impermeabilă pentru anionii organici intracelulari, adică să satisfacă relaţia :

$$\frac{[Cl]_e}{[Cl]_i} = \frac{[K]_i}{[K]_e}$$

Luînd în consideraţie şi această relaţie precum şi valorile permeabilităţii membranei pentru ioni, Goldman a stabilit relaţia

$$E_m = \frac{RT}{nF} \cdot \ln \frac{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_e + P_{Cl}[Cl]_e}{P_K[K]_e + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_i}$$

în care P_{Na}, P_K şi P_{Cl} sînt permeabilităţile membranei pentru cei trei ioni.

În ceea ce priveşte abaterea ionilor de Na de la legea lui Nernst, nu există încă o explicaţie întru totul mulţumitoare.

Unele ipoteze se bazează pe presupunerea că mediul apos citoplasmatic este un solvent mult mai slab pentru ionii de Na decît lichidul extracelular.

La ora actuală însă, cea mai acceptată teorie este aceea care susţine că repartiţia ionilor de Na se realizează printr-un pompaj alimentat cu energie metabolică stocată în compuşi macroergici de tipul ATP-ului.

Cel mai acceptat model ipotetic al pompei ionice este modelul transportorilor intramembranari. Urmărind figura 59 se poate vedea că un compus X se formează pe faţa internă a membranei şi se distruge pe faţa externă. Apare aşadar o diferenţă de concentraţie a compusului X între cele două feţe, deci un gradient de concentraţie în urma căruia molecula X tinde să se deplaseze către faţa externă a membranei. Dacă admitem că acest compus X are afinitate pentru ionii de Na atunci este evident că aceştia din urmă vor fi preluaţi din celulă, transportaţi prin membrană către faţa externă a ei odată cu compusul X şi de către el şi acolo vor fi eliberaţi în mediul extracelular în urma distrugerii compusului X.

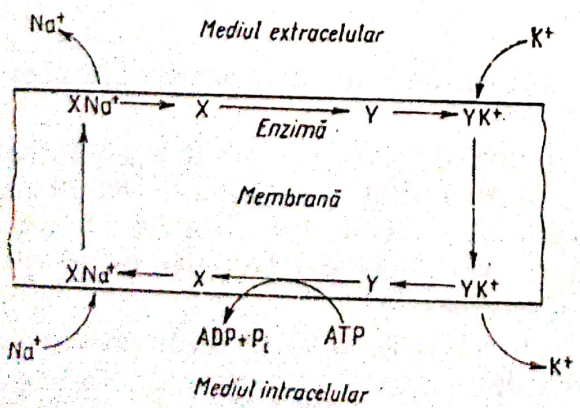


Fig. 59 Reprezentare schematică a transportului activ al ionilor de Na+ şi K+ prin intermediul pompei ionice.

O serie de dovezi arată însă că în celula excitabilă (musculară, nervoasă şi glandulară) are loc un transport activ atît pentru expulzarea Na^+ cît şi pentru introducerea K^+. Este de presupus că cele două transporturi ar fi cuplate iar mecanismul ar fi reprezentat de o pompă ionică

cuplată pentru Na^+ și K^+. În acest caz se admite că la fața externă a membranei compusul X se transformă în alt compus Y pierzînd cu această ocazie afinitatea pentru Na^+ dar căpătînd afinitate pentru K^+. Dar compusul Y nu există în acest moment pe fața internă a membranei așa încît apare un gradient de concentrație a compusului Y de-a lungul grosimii membranei ceea ce face ca Y, împreună cu eventualii ioni de K^+ pe care i-ar prelua din mediul extracelular să se deplaseze către fața internă a membranei. Aici însă are loc o reacție inversă de transformare a compusului Y în X, Y pierde deci afinitatea pentru K^+ și îl eliberează în interiorul celulei în timp ce produsul său de transformare X își va relua drumul către exterior transportînd un nou ion de Na^+.

Reiese clar că în cadrul transportului activ (fig. 59) există o suită de deplasări pasive ale moleculelor transportoare de-a lungul unor gradienți formați în membrană. Singura verigă în care intervine energia celulară este reacția endergonică de transformare a lui Y în X la fața internă a membranei, deci fața ce privește spre citoplasmă. Reacția de transformare a lui X în Y ar fi exergonică și ar avea loc datorită prezenței în membrană la acel nivel a unei enzime specifice. Reacțiile chimice amintite mențin gradienții de concentrație ai transportorilor dar aceste reacții cer atît integritatea membranei cît și aport energetic metabolic sub forma finală de ATP.

11.1.3. POTENȚIALUL DE ACȚIUNE CELULAR

În general o celulă excitată se depolarizează pentru o perioadă de timp mai mare sau mai mică adică își micșorează diferența de potențial între mediul interior și cel extracelular. O asemenea variație a potențialului de repaus poartă numele de potențial de acțiune local. Unele tipuri de celule numite excitabile nu numai că își neutralizează sarcina negativă a citoplasmei dar își pozitivează interiorul astfel încît de la -90 mV citoplasma ajunge la $+30$ mV. Această variație durează foarte puțin, un timp de ordinul milisecundelor, căci odată ajunsă la un potențial pozitiv citoplasma redevine cu aceeași rapiditate negativă (-90 mV). Variația de potențial de 120 mV ce are loc în excitația celulelor excitabile poartă numele de potențial de acțiune supus legii „tot sau nimic" (fig. 60). Marea majoritate a celulelor (precum și unele segmente ale celulelor excitabile) se mulțumesc cu o simplă depolarizare în timpul excitației,

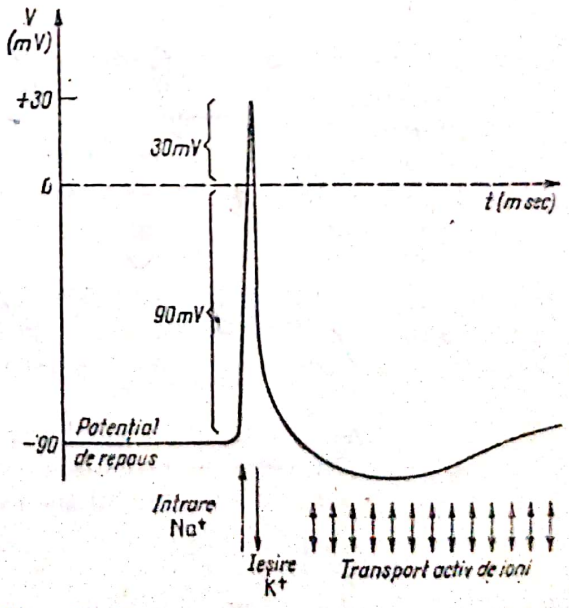


Fig. 60 Reprezentare grafică a potențialului celular de acțiune.

Scanned with OKEN Scanner

adică cu producerea unui potențial de acțiune local cu o amplitudine ce depinde de intensitatea excitației.

În momentul excitației membrana celulară devine brusc permeabilă pentru ionii de Na^+ care pătrund în număr mare în celulă. Purtînd sarcini pozitive ei neutralizează treptat sarcina electrică negativă pe care o avea citoplasma în repaus. Se instalează un cerc vicios: pătrunderea ionilor de Na depolarizează membrana și depolarizarea membranei e urmată de creșterea permeabilității sale pentru ionii de Na. Acest cerc vicios se întrerupe abia cînd interiorul celulei atinge + 30 mV. Na^+ încetează să mai intre în interiorul devenit pozitiv al celulei și se declanșează plecarea în masă a ionilor de K^+ intracelulari. Celula pierde pe această cale sarcini pozitive și redevine negativă. Diferența de potențial electric între citoplasmă și lichidul extracelular atinge din nou valoarea de — 90 mV. În acest moment intervin pompele ionice care transportă activ Na^+ din celulă în afara ei și K^+ din exteriorul celulei în interiorul ei. Se reface astfel atît configurația ionică cît și cea electrică de repaus. Celula devine aptă pentru o nouă excitație.

11.1.4. MODELE ELECTRICE ALE CELULEI

Reprezentarea printr-o schemă electrică a unei celule permite obținerea unui model electric al acelei celule (fig. 61). Se admite că membrana celulară are o rezistivitate de 1000 ÷ 10.000 Ω · cm și o constantă dielectrică egală cu 5. Separînd doi electroliți membrana este dielectricul unui condensator a cărui capacitate variază între 1 microfarad la celula nervoasă și 10 microfarazi la celula musculară, pentru un cm^2 de membrană.

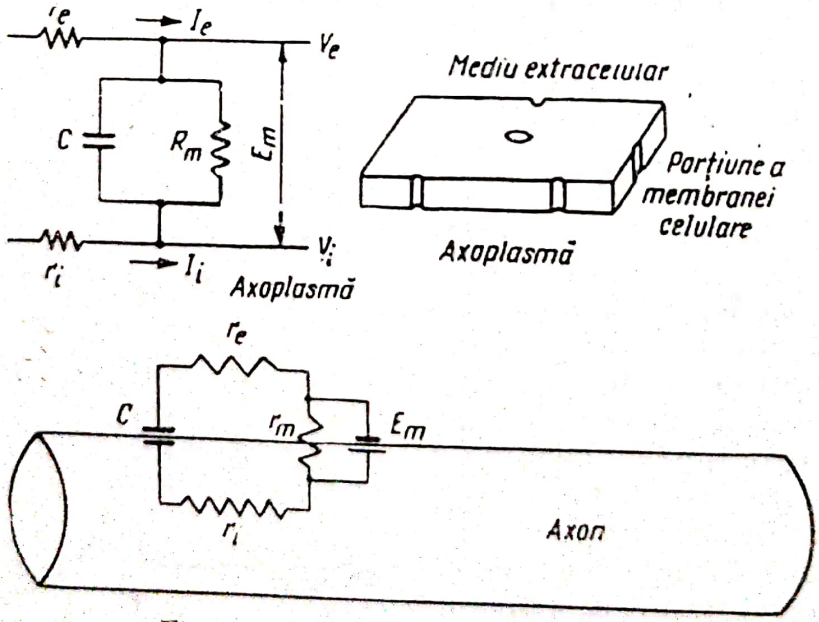


Fig. 61 Modele electrice ale axonului:

r_i = rezistența axoplasmei; r_m = rezistența transversală a membranei; E_m = diferența de potențial de membrană; C = capacitatea condensatorului format din lichidul intracelular și lichidul extracelular separate de membrană; r_e = rezistența lichidului interstițial.

În imaginea de mai sus porii care străbat membrana sînt de fapt reprezentări ale zonelor de trecere a ionilor purtînd denumirea generală de canale ionice.

Scanned with OKEN Scanner

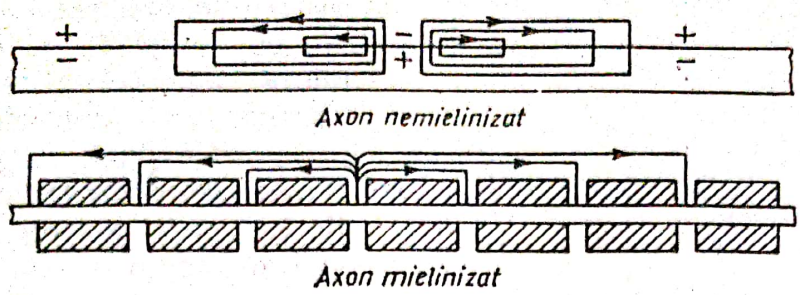


Fig. 62 Diferența de potențial apărută între regiunea excitată a citoplasmei și regiunile vecine încă neexcitate determină apariția unor curenți electrici ce circulă prin mediul extracelular, traversează membrana și se reîntorc prin citoplasmă. În punctul de traversare a membranei este inițiat un nou proces de excitație; astfel excitația se propagă din aproape în aproape.

În cazul axonului mielinizat, membrana poate fi traversată numai prin nodurile R a n v i e r. Creșterea distanței dintre punctele succesive de excitație contribuie la mărirea vitezei de propagare a excitației.

Rezistivitatea citoplasmei unui axon este de 200 Ω·cm. Se poate deduce că rezistența longitudinală a unui axon este foarte mare pentru o fibră de 20 microni grosime, 1 cm de axon are 260 milioane de ohmi.

Dacă un potențial de acțiune ia naștere pe celule alungite (fibre nervoase sau musculare) atunci el se poate propaga de-a lungul fibrei prin intermediul unor excitări succesive din aproape în aproape. În zona excitată citoplasma e pozitivă pe cînd în zona vecină încă neexcitată ea este negativă. Apare astfel un curent electric între cele două regiuni și acest curent este suficient de mare pentru a reuși să excite zona vecină. Procesul continuă astfel permițînd deplasarea excitației de-a lungul fibrei (fig. 62).

11.2. BIOELECTROGENEZA ȚESUTURILOR ȘI ORGANELOR

Activitatea electrică a unui țesut sau organ este o rezultantă a fenomenelor de bioelectrogeneză ce au loc în fiecare dintre celulele ce intră în alcătuirea lor. Ea depinde în mod hotărîtor de felul în care se însumează aceste activități electrice elementare. Măsurarea și înregistrarea bioelectrogenezei de țesut și organ necesită cunoașterea rolului jucat de conductorii volumetrici în distribuția cîmpului electric dat de diferențele de potențial apărute în interiorul lor.

Dacă celulele sînt așezate în așa fel încît diferențele lor de potențial să se poată însuma, dacă se realizează legarea bateriilor celulare în serie sau în paralel, se obțin tensiuni de valori impresionante (sute de volți), precum și curenți relativ mari.

Astfel sînt alcătuite organele electrice ale unor pești.

Spre deosebire de aceste organe specializate în producerea de curenți cu valori mari, alte țesuturi și organe nu produc decît curenți foarte slabi, ce necesită după culegere înalte amplificări pentru a fi înregistrați și studiați.

Astfel nervii generează în urma excitării potențiale de acțiune rezultate din sumarea potențialelor de acțiune ale fiecărei fibre în parte. În-

Scanned with OKEN Scanner

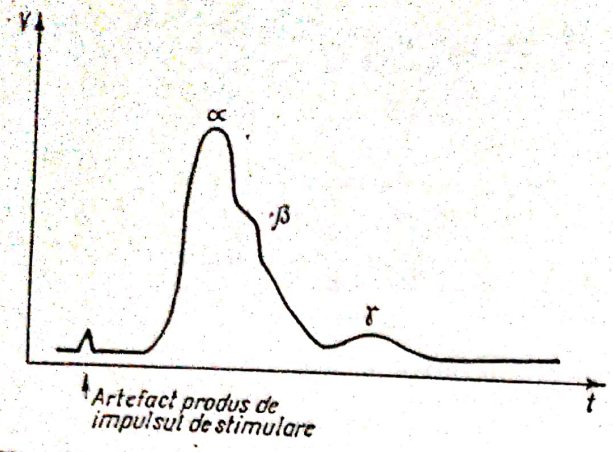


Fig. 63 Reprezentare schematică a potențialului de acțiune a unui trunchi nervos periferic.

scrierea acestui potențial în funcție de timp realizează nervograma. Aspectul nervogramei care cuprinde mai multe unde — α, β, γ, δ — se explică prin faptul că prin fibrele constituente impulsurile trec cu viteze diferite ce depind direct proporțional de diametrul fibrei (fig. 63).

Înregistrarea activității electrice a mușchiului în timpul contracției poartă numele de electromiogramă globală. Ea este alcătuită dintr-un mare număr de potențiale de acțiune aparținînd unităților motorii ce se contractă asincron. Se poate obține, însă, și înregistrarea potențialului de acțiune al unei singure unități motorii, cu ajutorul unui electrod de forma unui ac de seringă, numit ac Bronk, ce se introduce în interiorul mușchiului investigat (vezi capitolul 13).

Curenții de acțiune produși de miocard pot fi înregistrați și înscriși obținîndu-se electrocardiograma (fig. 64). Electrocardiograma reflectă electrogeneza globală a inimii și este foarte importantă ca instrument de diagnostic în clinica medicală.

În practica medicală, ca și în cercetările științifice medicale sînt folosite înregistrări ale biocurenților multor altor organe.

Electroretinograma este modificarea potențialului dintre fața anterioară și cea posterioară a globului ocular ce apare la iluminarea ochiului și este datorată activității electrice a retinei.

Analiza electroretinogramei arată că în componența ei sînt trei modificări simple de potențial care sumîndu-se generează un potențial compus (fig. 65).

S-au putut realiza culegeri de biocurenți și din alte organe de simț, posibilitățile de interpretare fiind însă mai reduse.

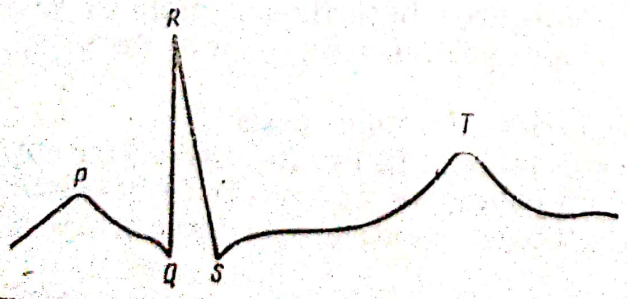


Fig. 64 Potențialul de acțiune al cordului (electrocardiogramă).

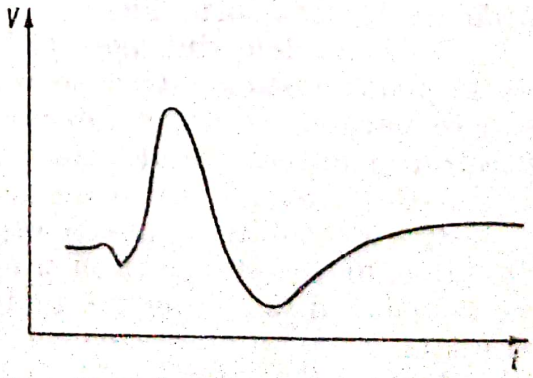


Fig. 65 Potențialul de acțiune al retinei (electroretinogramă).

Scanned with OKEN Scanner

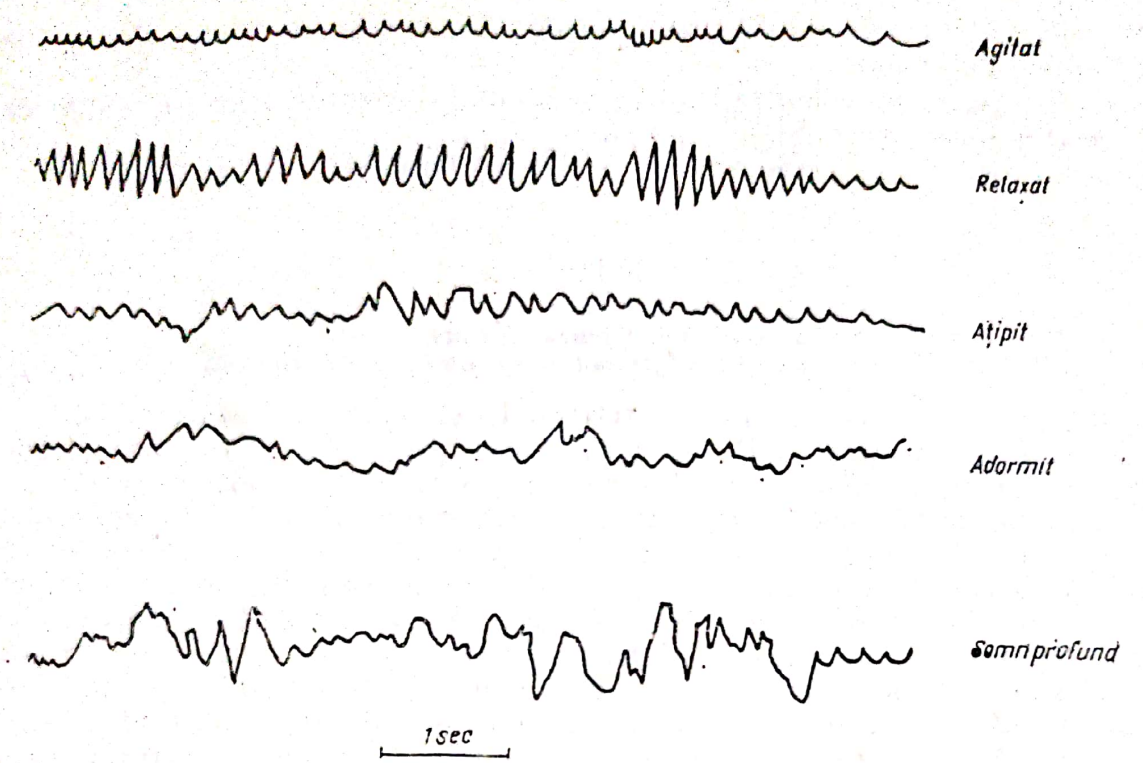


Fig. 66 Potențialul de acțiune al creierului (electroencefalogramă) în diferite stări fiziologice.

În schimb, analiza activității electrice a creierului deschide perspective vaste de studiu.

La om și mamifere superioare, potențialele recoltate prin electroencefalogramă se datoresc în special activității cortexului.

Electroencefalograma este compusă din potențiale diferite ca amplitudine și frecvență de repetiție (fig. 66). Există totuși perioade relativ constante la care se repetă fiecare undă de potențial. Undele cu frecvență 8—14 Hz sînt denumite unde α, cele cu frecvență 14—60 Hz, unde β și cele cu o frecvență sub 8 Hz, unde δ. Se remarcă o relație invers proporțională între frecvența undelor și amplitudinea lor.

Cauza apariției undelor pe electroencefalogramă este existența diferențelor de potențial între diferitele zone ale membranei neuronilor, diferențe ce există în stare de repaus și care se intensifică sau se modifică în momentul excitației. De aceea există o deosebire marcată între frecvențele dominante ale electroencefalogramei din starea de somn și modificarea lor în timpul trezirii. Trecerea la starea de veghe se reflectă pe electroencefalogramă prin apariția unor grupuri izolate de unde de frecvență mai înaltă (10—12 Hz) numite „fusuri de somn", grupuri din ce în ce mai dese pînă cînd la trezirea completă apare tabloul tipic al electroencefalogramei de veghe.

Electroencefalograma poate decela leziuni ale creierului prin apariţia unei activităţi electrice anormale, neregulate în zona electrodului, cel mai apropiat de leziune.

Înregistrarea activităţii electrice a celulelor, ţesuturilor şi organelor ridică numeroase probleme de ordin tehnic.

Bibliografie

*** Electronica în Medicină. Ed. tehnică, Bucureşti, 1964.
Ruch T. C., Fulton J.E. — *Fiziologie medicală şi Biofizică.* Ed. medicală, Bucureşti, 1963.

Scanned with OKEN Scanner

12.

BIOENERGETICA CELULARĂ

Multitudinea de procese elementare din care este constituit fenomenul complex pe care îl reprezintă viaţa oricărui organism, implică permanente şi variate schimburi energetice, atît între acel organism şi mediul înconjurător, cît şi în interiorul organismului. *Bioenergetica celulară* se ocupă cu studiul transformărilor de energie ce au loc la nivelul unităţilor morfofuncţionale de bază ale oricărui organism viu, adică la nivel celular.

Toate celulele vii posedă „echipamentul molecular" adecvat unor foarte complexe şi eficiente transformări de energie. Elementele de bază ale acestui echipament sînt moleculele proteice funcţionale — enzimele. Aceste proteine specializate în catalizarea anumitor reacţii biochimice specifice din celule sînt localizate şi adesea orientate spaţial în formaţiuni subcelulare, aceasta determinînd sensul de desfăşurare a respectivelor transformări energetice.

12.1. FLUXURILE DE ENERGIE ÎN BIOSFERĂ ŞI ÎN CELULE

Transformările de energie ce au loc la nivelul întregii biosfere pot fi împărţite în trei etape principale (fig. 67). Prima etapă constă din captarea energiei radiante a luminii solare şi în stocarea ei sub formă de energie chimică. Acest proces are loc în plantele verzi (fotosintetizante) care sînt capabile să utilizeze energia radiantă pentru a sintetiza compuşi organici macromoleculari din compuşi minerali micromoleculari. Procesul cuplant, în cursul căruia entropia creşte, este absorbţia energiei radiante şi degradarea unei părţi a ei în căldură. Acest proces antrenează procesul cuplat de asamblare a compuşilor micromoleculari pentru a forma biomasa vegetală. Pentru a ilustra amploarea fotosintezei vom menţiona că 1 km² de

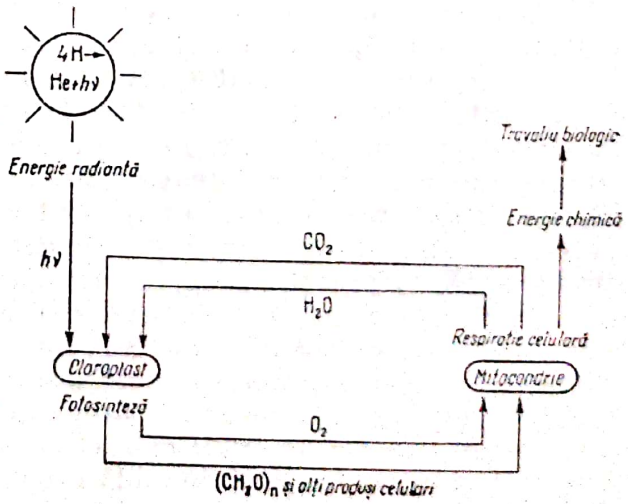


Fig. 67 Principalele etape ale fluxurilor de energie în biosferă.

teren cultivat fixează în cursul unui an 150 tone de carbon din CO_2 atmosferic sub formă de compuși vegetali. Tot în timp de un an, 1 km^2 de pădure fixează 250 t de carbon, iar planctonul de pe 1 km^2 de ocean fixează 45 t de carbon. Unele estimări sugerează că biosfera captează anual, prin intermediul plantelor verzi, o energie de 10^{18} kcal ($\simeq 5 \cdot 10^{21}$ J) aceasta reprezentînd numai 0,1 % din totalul energiei solare incidente pe suprafața Pămîntului.

A doua etapă principală a transformărilor de energie din lumea vie constă din eliberarea energiei chimice stocate în substanțele nutritive și înmagazinarea ei tot ca energie chimică dar sub o formă care să permită utilizarea ei directă în diverse funcții. Astfel, toate organismele heterotrofe utilizează compuși macromoleculari (în primul rînd vegetali) pe care îi oxidează degradîndu-i pînă la produși de excreție. Energia rezultată din oxidarea alimentelor este înmagazinată în compuși fosfatici macroergici.

În a treia etapă, energia chimică stocată în compuși macroergici este eliberată prin hidroliza acestor compuși și este utilizată pentru desfășurarea diverselor activități ale organismelor vii, fiind transformată în diferite forme de lucru util.

12.2. STOCAREA ENERGIEI RADIANTE CA ENERGIE CHIMICĂ ÎN CELULELE FOTOSINTETIZANTE

Captarea energiei radiante, conversia ei în energie chimică și utilizarea acesteia pentru sinteza unor molecule organice complicate din substanțe minerale constituie fenomenul de fotosinteză, ce are loc în organitele celulare specializate ale celulelor vegetale, numite cloroplaste.

Reacția fundamentală a fotosintezei este sinteza moleculei de glucoză :

$$6\,CO_2 + 6\,H_2O + h\nu \rightarrow C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2$$

Prin sinteza glucozei din CO_2 și H_2O energia liberă a sistemului crește cu 686 kcal pentru 1 mol de glucoză sintetizată, iar entropia scade cu 43,6 unități de entropie (cal/mol·grad). Reacția globală de mai sus constă în realitate din aproximativ 100 reacții elementare grupate în două etape. Prima este constituită de reacțiile la lumină și este numită *fază fotolitică*. În această primă etapă are loc captarea energiei radiante, transformarea ei în energie chimică și înmagazinarea ei în „acumulatorii" macroergici. Etapa a doua, faza la întuneric, este faza de reducere a CO_2 ; ea reprezintă *faza de sinteză* propriu-zisă pe seama energiei chimice înmagazinate în prima fază. Captarea energiei radiante în faza fotolitică este realizată de pigmenții clorofilieni : clorofilele *a* și *b*, avînd spectre de absorbție foarte asemănătoare, cu un maxim foarte pronunțat, în regiunea 600—700 nm. Clorofilele nu sînt singurele molecule care absorb lumina. Pigmenții carotenoizi (compuși liposolubili, intens colorați, cu structuri și în cantități diferite, în funcție de tipul celulei vegetale) sînt de asemenea prezenți și absorb lumina la lungimi de undă diferite de cele la care absorb clorofilele. Rolul hotărîtor revine totuși pigmenților clorofilieni, aceștia intervenind și în procesul de transport al electronilor.

Scanned with OKEN Scanner

Energia radiantă care excită electronii moleculelor de clorofilă ridicîndu-i pe nivele energetice superioare este transportoare în energie chimică de-a lungul unui lanț de molecule transportoare de electroni, deoarece trecerile electronilor pe nivele din ce în ce mai joase pînă să revină la molecula de clorofilă, antrenează (cuplează) procesele endergonice de fosforilare a ADP, numit astfel *fotofosforilare* ciclică: ADP+P+hν→ATP(fig. 68).

În afara transferului ciclic de electroni de la clorofilă la sistemul de enzime transportoare de electroni și înapoi, mai există și un transfer aciclic (fig.69). Lumina provoacă disocierea apei (fotoliza) :

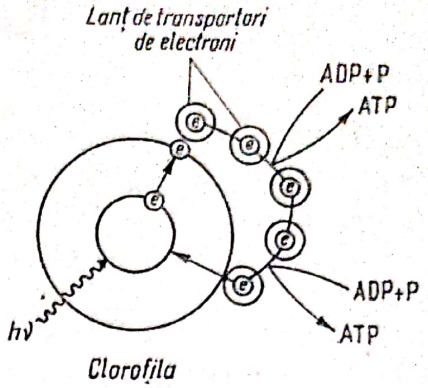


Fig. 68 Reprezentare schematică a fotofosforilării ciclice (după A. Lehninger).

$$H_2O \xrightarrow{h\nu} H^+ + OH^-$$

Ionii hidroxil sînt oxidați și se degajă ca oxigen molecular :

$$2OH^- + h\nu \rightarrow H_2O + 1/2\ O_2 + 2\ e^-$$

iar ionii H^+ sînt fixați pe transportorul $NADP^+$ (nicotinamidadenindinucleotidfosfat) trecîndu-l în forma redusă NADPH. În acest proces de reducere sînt fixați și electronii clorofilei, pe care cuantele de lumină i-au excitat. Locul acestora în molecula de clorofilă este luat de electronii rezultați din fotoliza apei. Înainte însă de a ajunge la molecula de clorofilă, acești electroni se dezexcită, trecînd de la o moleculă transportoare la alta. Ca și în cazul anterior, aceste treceri sînt cuplate cu sinteza de ATP din ADP și fosfat anorganic. În ansamblu, procesele de fotoliză a apei și de fotofosforilare aciclică pot fi rezumate prin reacția :

$$H_2O + NADP^+ + ADP + P + h\nu \rightarrow NADPH + H^+ + ATP + 1/2\ O_2$$

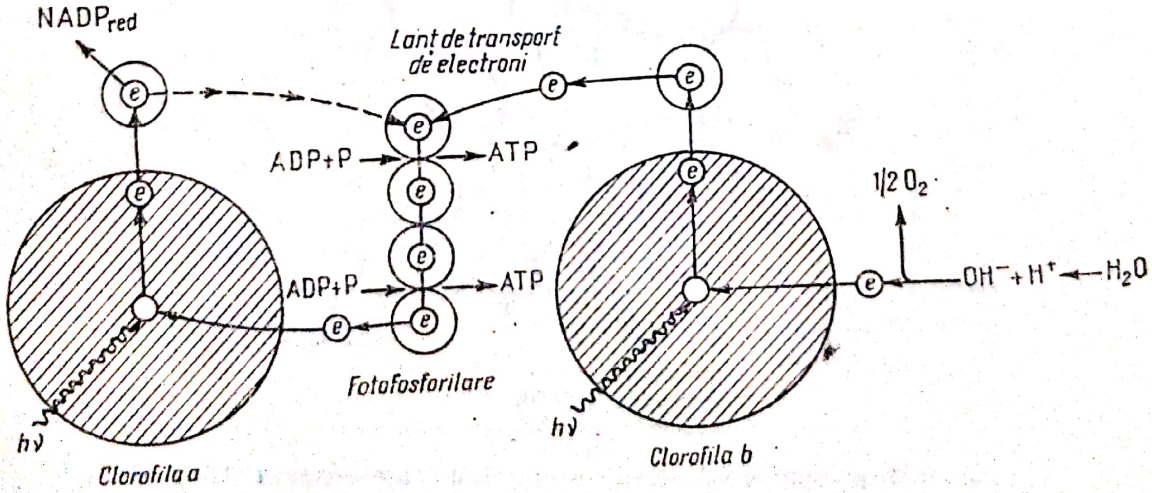


Fig. 69 Transferul aciclic de electroni în procesul de fotosinteză (după A. Lehninger).

Scanned with OKEN Scanner

Procesul de fixare chimică a CO_2 atmosferic și de transformare endergonică a sa în hidrați de carbon decurge în cadrul fazei „la întuneric" a fotosintezei. Fără a intra în detaliile de factură biochimică ale procesului menționăm că CO_2 se atașează inițial de un compus cu 5 atomi de carbon activat prin fosforilarea sa de către ATP. Produsul rezultat astfel este instabil, disociindu-se în 2 molecule de acid fosfo-gliceric. Acestea fixează hidrogenul furnizat de către NADPH trecînd în triozo-fosfați din care apoi rezultă hexoze ce vor servi ulterior la formarea de zaharoză, amidon, celuloză și alți hidrați de carbon. În condiții de laborator, eficiența transformării energiei radiante în energie chimică poate fi destul de mare, peste 50%, pentru reducerea unei molecule de CO_2 fiind necesare numai 4 cuante. Acest randament ridicat este obținut raportînd energia stocată în legăturile chimice ale carbohidraților la energia luminoasă captată direct de cloroplast. În natură însă, randamentul fotosintezei nu depășește 1—2%, deoarece din energia luminoasă incidentă pe frunzele verzi: 20% este reflectată la suprafața lor; 10% traversează frunzele fără a fi absorbită; 20% este transformată în căldură care este difuzată de frunze și 48—49% servește la evaporarea apei (transpirație).

Cloroplastul, sediul fotosintezei, este o structură de lungime 2—8 μm, delimitată de o membrană dublă. El posedă o serie de discuri strîns așezate, lamele alcătuite din membrane duble. Aceste discuri suprapuse poartă denumirea de grana. Ea conține clorofilele și toate enzimele necesare fotoreducerii NADP, carotenoizi și lipide. Moleculele de clorofilă sînt orientate și se repetă regulat (fig. 70). Se pare că această organizare regulată a macromoleculelor într-o asemenea structură complexă este de importanță primordială pentru funcția lor catalitică.

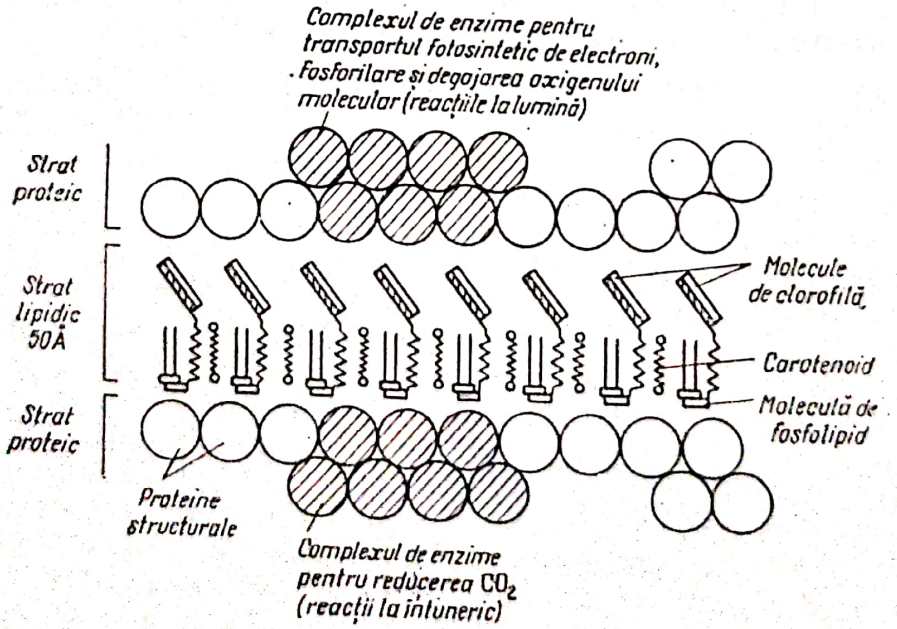


Fig. 70 Reprezentare schematică a organizării moleculare a lamelelor din granulele cloroplastelor (după A. Lehninger).

Scanned with OKEN Scanner

12.3. ELIBERAREA ŞI RESTOCAREA ENERGIEI PRIN RESPIRAŢIA CELULARĂ

Eliberarea energiei chimice înmagazinate în substanţele nutritive — molecule organice de diverse complexităţi, sintetizate în plante — are loc prin oxidarea enzimatică a acestora în organite celulare specializate, numite mitocondrii.

Produşii finali ai acestei „arderi biologice" sînt tot CO_2 şi H_2O, dar diferă calea prin care acestea sînt obţinute în comparaţie cu arderile obişnuite. CO_2 se obţine în urma unei succesiuni de reacţii de dehidrogenare şi hidroliză în cursul cărora metabolitul se transformă din hidroxi- în cetocompuşi, compuşi carboxilici şi în final, prin decarboxilare, în CO_2 — transformări ce au loc, final, în cazul majorităţii substanţelor nutritive prin intermediul ciclului K r e b s . Reacţia centrală exergonică este cea în care se obţine molecula de apă în urma oxidării hidrogenului din metaboliţi. Producerea acestei reacţii este precedată de activarea hidrogenului şi a oxigenului prin intervenţia mai multor sisteme enzimatice. Totalitatea acestor reacţii enzimatice redox (de reducere şi oxidare) formează lanţul respirator sau catena de oxidare celulară. Energia chimică se eliberează treptat de-a lungul acestei catene. Pe măsură ce se eliberează este imediat înmagazinată prin mecanismul de fosforilare oxidativă în legăturile macroergice ale moleculelor de ATP.

Catena respiratorie este iniţiată prin dehidrogenarea substratului în prezenţa unei dehidrogenaze specifice şi a NAD (nicotinamidadenindinucleotid) ca acceptor al electronilor rezultaţi din această dehidrogenare. În etapa următoare intervin flavinenzimele cu cofactorul FAD (flavinadenindinucleotid) ca acceptor de electroni. În această etapă are loc acti-

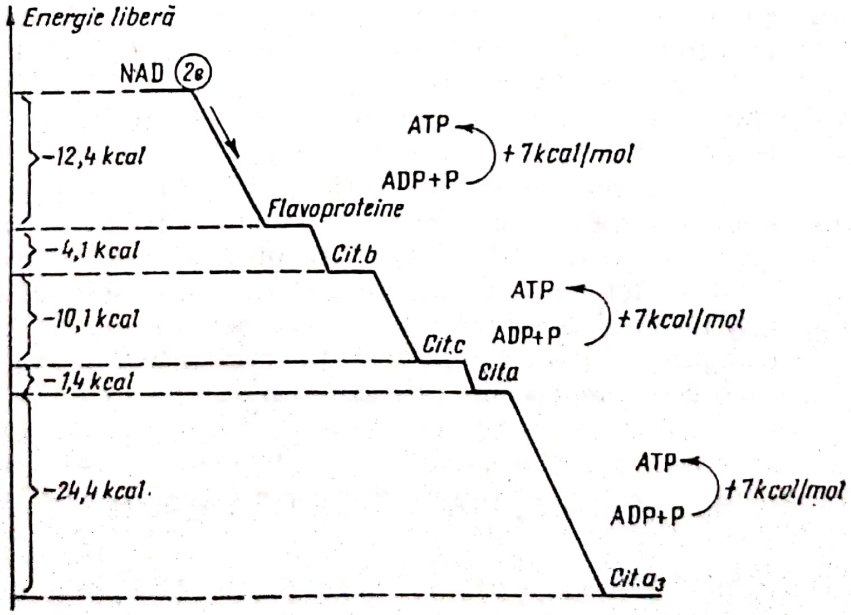


Fig. 71 Eliberarea treptată de energie liberă prin trecerea electronilor hidrogenului între diferiţii transportori de electroni şi restocarea parţială a acestei energii în legăturile macroergice din ATP.

Scanned with OKEN Scanner

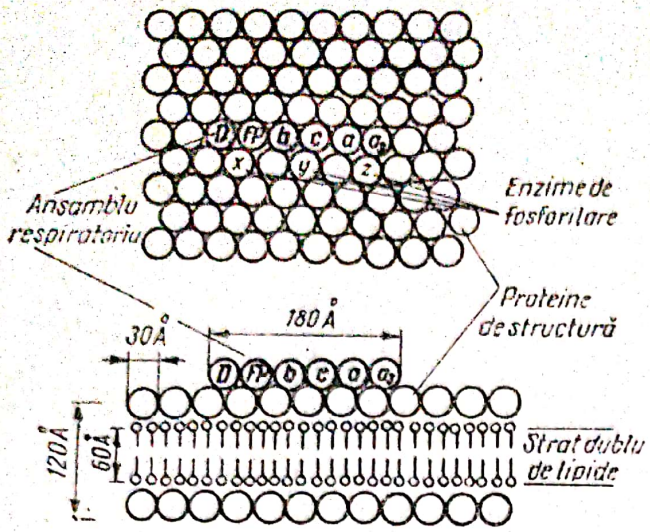


Fig. 72 Reprezentare schematică a localizării pe membrana mitocondrială a enzimelor implicate în fosforilarea oxidativă (după A. L e h n i n g e r).

varea completă a hidrogenului. Intervine pe urmă sistemul citocromilor, citocromul *b*, *c* şi *a* — transportori electronici cu grupări active de hem. Transportorul electronic final care transferă electronii la oxigenul molecular, reducîndu-l, este enzima respiratorie, numită citocrom-oxidaza (citocrom a_3). Pe măsură ce electronii trec de la un transportor la altul, ei cedează treptat energie. În trei etape ale lanţului respirator această cedare de energie se cuplează prin intermediul unor enzime de cuplaj, cu reacţiile endergonice de formare a ATP (fig. 71). Acest cuplaj constituie *fosforilarea oxidativă*, prin care din energia totală de 52 kcal eliberată în cadrul lanţului respirator prin oxidarea a 1 mol de NAD, 21 kcal sînt stocate în legăturile fosfatice macroergice din cei 3 moli de ATP sintetizaţi. Randamentul energetic al fosforilării oxidative este deci 41%.

Toate enzimele ciclului K r e b s , ale lanţului respirator, ale catenei de fosforilare sînt localizate în mitocondrii. Mitocondria este un organit celular de formă elipsoidală, de lungime de 2—3 μm, grosime de 1 μm, delimitată de o membrană dublă. În cadrul celulei, mitocondriile sînt localizate fie lîngă o sursă de combustibil (de exemplu vacuole cu lipide), fie lîngă un loc de consum al ATP pentru efectuarea diferitelor funcţii celulare (de exemplu lîngă miofibrile în fibrele musculare, sau lîngă membrana excitabilă în axoni). Membrana exterioară a mitocondriei este netedă, iar prin invaginarea membranei interioare iau naştere cristele mitocondriale. Materialul semifluid din interiorul organitului se numeşte matrice solubilă şi ea conţine enzimele ciclului K r e b s. Enzimele lanţului respirator şi probabil şi cele legate de fosforilare sînt localizate în membrana interioară. Grupul de enzime respiratorii în interacţiune, localizate într-o ordine determinată în membrana mitocondrială reprezintă o unitate moleculară fundamentală a activităţii celulare, numită ansamblu respirator. În figura 72 este reprezentată schematic localizarea unui astfel de ansamblupe membrana mitocondrială.

12.4. CELULA, TRADUCTOR DE ENERGIE

Energia chimică înmagazinată în molecula de ATP este utilizată de către celulă pentru desfăşurarea diverselor activităţi, pentru efectuarea unui lucru mecanic, osmotic sau chimic. În aceste procese de convertire a energiei chimice a legăturilor macroergice în forma dorită, celula joacă

Scanned with OKEN Scanner

rolul unui traductor (fig. 73). Înţelegem prin traductor un dispozitiv care transformă, pe baza unei anumite legi de echivalenţă, o mărime de o anumită natură într-o mărime de altă natură, iar în particular o anumită formă de energie în altă formă de energie.

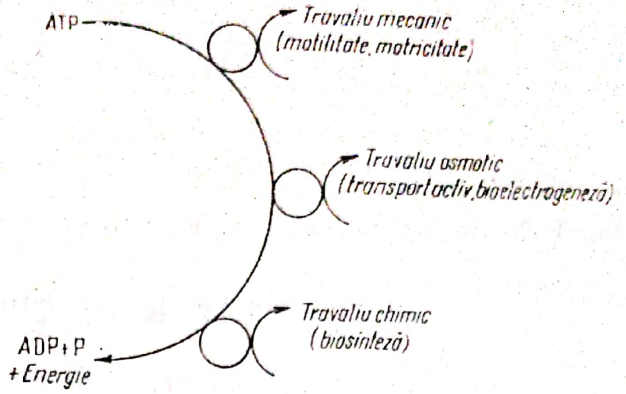


Fig. 73 Principalele utilizări ale energiei metabolice în celule.

Traductoarele de energie întîlnite în sistemele biologice transformă fie energia radiantă în energie chimică (cloroplast), fie energia chimică în diferite alte forme de energii : mecanică, electrică, radiantă (utilizarea energiei chimice înmagazinate în ATP pentru diverse activităţi celulare).

12.4.1. MIŞCARE ŞI CONTRACŢIE *

Motilitatea este o însuşire generală a materiei vii, aproape toate celulele prezentînd activitate de mişcare specializată pentru un anumit scop. Astfel, în timpul diviziunii celulare, fibrele contractile din citoplasmă ajută la despărţirea materialului cromozomial al nucleului iar apoi la despărţirea celor două celule fiice. Membrana celulară şi cea nucleară suferă contracţii şi relaxări ce duc la schimbări de formă şi volum. Mitocondriile şi cloroplastele au cicluri de umflare şi strîngere („swelling-shrinking") legate direct de transportul de electroni şi de fosforilarea oxidativă. Mişcarea amiboidă, prin emitere de pseudopode, observată la unele organisme monocelulare este determinată de procesele contractile din citoplasmă şi din membrană. Pe acelaşi mecanism se bazează şi diapedeza (trecerea celulelor prin bariera capilară în timpul fagocitozei). Spermatozoizii se mişcă datorită flagelului care efectuează mişcări bidimensionale de biciuire.

De la un anumit stadiu al evoluţiei regnului animal au apărut celule specializate pentru realizarea *motricităţii*, fibrele musculare ce alcătuiesc muşchii striaţi sau scheletali şi muşchii netezi sau viscerali.

Indiferent de tipul şi de funcţia lor concretă, aproape toate sistemele contractile posedă complexul de proteine actomiozinic capabil ca, prin tranziţia dintr-o conformaţie mai extinsă într-o conformaţie mai strînsă, să efectueze un lucru mecanic extern, utilizînd pentru aceasta energia stocată în legăturile macroergice ale ATP, pe care îl hidrolizează. Complexul actomiozinic reprezintă astfel o „maşină chemo-mecanică moleculară" ce converteşte energia chimică a ATP în energie mecanică. Această conversie este reglată, în sensul că puterea debitată de muşchi este constantă, indiferent de forţa pe care muşchiul o dezvoltă. Această proprietate este descrisă de ecuaţia empirică a lui A. V. Hill (p. 154) ecuaţie ce exprimă legătura funcţională între forţa şi viteza de contracţie.

* Contracţia musculară este tratată în cap. 13.

Dacă un mușchi ridică o greutate — P, cu viteza V, datorită cuplajului acestui proces cu un ansamblu de reacții chimice cu afinitățile A_i și intensitățile v_i, disiparea de energie în mușchi este : $\Phi = -P \cdot V + \sum_i A_i \cdot v_i$.

Eficiența conversiei energiei chimice în energie mecanică este exprimată de raportul : $\epsilon = P \cdot V / \sum_i A_i \cdot v_i$, raport ce poate fi determinat pe bază de date fiziologice și biochimice.

12.4.2. BIOELECTROGENEZA *

Fenomenul de producere a electricității de către sisteme biologice poartă numele de bioelectrogeneză. Se prezintă sub două aspecte :

a) menținerea la valori constante a unor parametri electrici caracteristici respectivului sistem biologic în stare de repaus ;

b) schimbarea acestei stări electrice în cursul activității unor celule și țesuturi specializate, ca răspuns la modificarea factorilor de mediu.

Una din proprietățile fundamentale ale tututor celulelor este capacitatea lor de a concentra diferiți atomi sau molecule în anumite regiuni. Urmărindu-se cu ajutorul diferiților izotopi radioactivi (^{24}Na, ^{42}K, etc.) fluxurile unor substanțe prin membranele celulare, s-a putut constata că în celulele vii are loc transportul diferiților constituenți în sens contrar gradienților electrochimici. Acest transport încetează atunci cînd metabolismul celular este inhibat într-un mod oarecare. Astfel, lipsa de oxigen produce mai întîi deprimarea, iar apoi abolirea completă a transportului activ de sodiu și potasiu prin membranele celulare, ceea ce are drept consecință diminuarea pînă la dispariție a potențialului de repaus, deci uniformizarea încărcării electrice pe cele două fețe ale membranei. S-a demonstrat clar că energia necesară transportului activ provine din hidroliza compușilor fosfatici macroergici căci inhibitorii metabolici (cianuri, azide) care dezorganizează reacțiile de fosforilare oxidativă, prin care se sintetizează acești compuși duc la o abolire rapidă a transportului activ. Dacă însă se injectează ATP sau argininfosfat într-un preparat biologic intoxicat cu cianură, transportul activ este reluat pentru un timp pînă cînd se epuizează rezerva energetică conținută în cantitatea de compus macroergic ce a fost injectat.

Transportul activ poate fi descris în mod simplu cu ajutorul termodinamicii proceselor ireversibile considerînd fluxul unui singur cation J_1 (de exemplu fluxul de Na^+). Acest flux este cuplat cu o reacție metabolică avînd afinitatea A și intensitatea v (v poate fi, de exemplu, intensitatea consumului de oxigen, în acest caz A reprezentînd energia eliberată prin utilizarea a 1 ml de O_2). Ecuațiile fenomenologice care descriu cuplajul între cele două fluxuri, J_1 și v sînt :

$$J_1 = L_{11} X_1 + L_{12} A$$
$$v = L_{12} X_1 + L_{22} A$$

* Generarea influxului nervos este tratată în cap. 14.

Scanned with OKEN Scanner

În aceste ecuaţii X_1 este forţa pasivă care determină fluxul J_1, adică gradientul electrochimic al respectivului ion între cele două feţe ale membranei celulare, iar L_{11}, L_{12}, L_{22} sînt coeficienţi de cuplaj. Combinînd cele două ecuaţii se poate deduce legătura între consumul de oxigen v şi intensitatea transportului activ J_1 :

$$J_1 = \left(L_{11} - \frac{L_{12}^2}{L_{22}}\right) X_1 + \frac{L_{12}}{L_{22}} v$$

Din această relaţie se vede că fluxul J_1 poate avea loc chiar în absenţa gradientului electrochimic ($X_1 = 0$ implică : $J_1^0 = (L_{12}/L_{22})v$) sau poate decurge chiar în sens contrar forţei X_1.

Randamentul de folosire a energiei metabolice pentru efectuarea transportului activ este : $\eta = J_1 \cdot X_1/J_r \cdot v$. Acest randament a putut fi măsurat în diferite situaţii, găsindu-se de exemplu că pentru transportul unui mol de Na^+ în celulele epiteliului izolat de broască este consumată o energie de 2,7 kcal. Determinările experimentale şi calculele termodinamice au arătat că pentru menţinerea la o valoare constantă a potenţialului de repaus în fibrele nervoase este utilizată aproximativ 10% din energia furnizată de metabolismul lor oxidativ.

Schimbarea distribuţiei de sarcină electrică pe cele două feţe ale membranei celulare excitabile, ca urmare a stimulării, se asociază cu schimbarea potenţialului electric, adică cu apariţia potenţialului de acţiune care se propagă în toată membrana celulei excitabile.

După propagarea excitaţiei, potenţialul electric normal este restabilit rapid prin acţiunea „pompelor de Na^+ şi K^+" pe seama energiei chimice furnizate de ATP. Utilizarea energiei metabolice în acest scop se poate constata prin creşterea consumului de oxigen al fibrelor nervoase stimulate, faţă de starea de repaus. În fibrele nervoase mielinizate consumul de oxigen creşte cu aproximativ 10^{-9} mol O_2/g la propagarea unui impuls nervos, ceea ce corespunde cu disiparea unei cantităţi de energie de aproximativ 10^{-6} J.

Bioelectrogeneza poate fi observată şi la nivelul diferitelor organe : cordul, muşchiul, retina, creierul. Potenţialele electrice ce se pot înregistra în cazurile acestea : EKG, EMG, ERG, EEG reprezintă expresia electrobiogenezei globale a organului în cauză, adică rezultatul compunerii tuturor potenţialelor celulare.

Este deosebit de interesant cazul organului electric al unor peşti (Electrophorus, Torpedo etc.) care dezvoltă un şoc electric de peste 200 V capabil să paralizeze animalele marine care servesc drept pradă acestor peşti. Organul este alcătuit din electroplăci, legate în serie — fiecare din celulele constituente ale acestora dezvoltînd un potenţial de membrană obişnuit pe seama energiei chimice din ATP. Din însumarea sub comandă nervoasă a acestor potenţiale, apare şocul electric.

12.4.3. BIOLUMINISCENŢA

Prin luminiscenţă se înţelege un proces de dezexcitare a atomilor sau moleculelor excitate, prin reemisia energiei absorbite, sub forma unei cuante de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Termenul de *bioluminiscență* se utilizează în două accepțiuni ale cuvîntului. Se înțelege prin bioluminiscență fie chemiluminiscența anumitor substanțe componente ale sistemelor biologice — (luminiscența spontană datorită proceselor de oxidoreducere) — fie fotoluminiscența, indusă prin absorbția unei radiații la nivelul țesutului sau la nivelul moleculelor constituente. Deoarece fenomenele de fotoluminiscență nu implică o participare activă a metabolismului energetic celular, nu le vom discuta în cadrul acestui capitol.

Bioluminiscența propriu-zisă reprezintă emisia de lumină din organe specializate, ca urmare a transformării energiei chimice în energie luminoasă.

La animalele pluricelulare avînd această proprietate (ca de ex. licuriciul), bioluminiscența este comandată de sistemul nervos. Un flux nervos produce eliberarea de acetilcolină din terminația nervoasă ce inervează organul luminiscent. Printr-o serie de reacții enzimatice care au loc cu participarea ATP ca donor de energie se produce transformarea unei substanțe specifice —luciferina— din forma redusă (LH_2), în forma oxidată (L). Acest proces, catalizat de enzima luciferază, duce la emisie de cuante de lumină. Simbolic reacția globală poate fi scrisă astfel :

$$ATP + LH_2 + 1/2\ O_2 \xrightarrow{\text{Luciferază}} ADP + P + L + H_2O + h\nu$$

12.4.4. BIOSINTEZA

Biosinteza reprezintă activitatea de sinteză a componenților macromoleculari specifici fiecărei celule din molecule simple (precursori) și asamblarea acestor componenți în structuri de complexitate crescîndă pînă la nivel de celulă.

Energia liberă necesară biosintezei provine din hidroliza compușilor macroergici (ATP). Principiul general al tuturor proceselor biosintetice este folosirea grupărilor fosfatice terminale din ATP pentru a fosforila moleculele monomer (în cadrul unor reacții enzimatice cuplate), astfel încît acestea să fie activate din punct de vedere chimic pentru a putea reacționa și a se realiza macromolecule, iar apoi ansambluri supramoleculare din aceste macromolecule.

Biosinteza este foarte evidentă la organismele în creștere pentru că materialul nou sintetizat poate fi măsurat prin creșterea greutății. Cea mai intensă rată de creștere o au bacteriile dintre care unele (Escherichia coli) își pot dubla numărul și greutatea în 20 de minute. O celulă bacteriană poate sintetiza peste 1 000 de macromolecule proteice în timp de 1 s, realizarea fiecărei macromolecule implicînd formarea a aproximativ 500 de legături peptidice, astfel încît aproape toată energia metabolică a celulelor bacteriene este folosită pentru biosinteză. În organismele superioare, celulele cresc de regulă mult mai încet. Astfel, neuronii din sistemul nervos central cresc numai în prima etapă a vieții, iar apoi nu se mai divid, iar celulele musculare cresc și se divid foarte greu. Pe de altă parte însă, celulele mucoasei intestinale cresc rapid și se divid în timp de zile sau chiar

Scanned with OKEN Scanner

de ore. Activitatea biosintetică are loc și în celulele care nu cresc în masă, căci organismele vii își reînnoiesc în mod continuu toți componenții structurali („turnover").

Ținînd seama de faptul că biosinteza implică : păstrarea și transmiterea informației genetice, transcrierea acestei informații în compuși celulari cu rol funcțional specific și, în final, chiar diferențierea structurii celulare a diferitelor organisme, se poate afirma că ea reprezintă cel mai complex și rafinat proces prin care celula utilizează energia.

12.5. MODIFICĂRI ENERGETICE ÎN CELULELE TUMORALE

Încă din 1923 O. Warburg a arătat că celulele tumorale sînt caracterizate de intensificarea glicolizei anaerobe, studiile ulterioare confirmînd apoi faptul că în aceste celule se accentuează glicoliza (deci procesele fermentative) atît anaerobă, cît și aerobă.

Se poate afirma că metabolismul celulelor tumorale este modificat, caracterizîndu-se printr-o respirație perturbată și o amploare excesivă a căilor fermentative de obținere a energiei. Astfel, în timp ce în celulele hepatice și renale normale ale unui animal adult se obține prin respirație de aproximativ 100 ori mai multă energie decît prin fermentație, în celulele maligne aportul energetic al fermentației devine egal cu al respirației celulare. Ținînd seama de faptul că pentru o aceeași cantitate de substraturi metabolice utilizate, prin fosforilare oxidativă se obține de ≈ 7 ori mai mult ATP decît pe cale fermentativă, apare evidentă scăderea eficienței metabolismului energetic al celulelor tumorale.

Se știe că una din caracteristicile celulelor maligne constă în dediferențierea lor, adică din pierderea parțială a specificității țesutului din care fac parte. Acest lucru poate fi corelat cu faptul că aceste celule obțin o mare parte din energia metabolică prin fermentație, căci aceasta are loc în citoplasma fluidă, în timp ce fosforilarea oxidativă se produce în cadrul structural înalt organizat al cristelor mitocondriale. Această diferență este esențială, căci posibilitățile de utilizare în celulă pentru biosinteze sau alte necesități celulare sînt net diferite pentru o cantitate de ATP încadrată în mod adecvat într-o arhitectură moleculară ordonată, față de aceeași cantitate de ATP dizolvată în citoplasma celulei.

Din punct de vedere al evoluției filogenetice a metabolismului, malignizarea, asociată cu creșterea ponderii fermentației, înseamnă reîntoarcerea la mecanismele energetice primordiale, în care această modalitate de obținere a energiei era predominantă atunci cînd atmosfera terestră era săracă în oxigen. Acest punct de vedere este confirmat și de faptul că fermentația este mult mai amplă în primele stadii embrionare, scăzînd apoi treptat în cursul dezvoltării embrionului. Corelația este evidentă pe baza legii biogenetice fundamentale după care ontogeneza repetă filogeneza.

Perturbarea metabolismului energetic celular în celulele tumorale implică următoarele aspecte: 1) un raport mult crescut față de normal între glicoliză și respirație ; 2) o valoare scăzută a consumului de oxigen ; 3) un cuplaj ineficient între eliberarea energiei prin procesele de oxidare

Scanned with OKEN Scanner

și stocarea ei în ATP. Aceste caracteristici sînt ilustrate prin datele din tabelul 17 referitoare la țesuturi normale de șobolan, comparate cu celule tumorale ascitice, iar apoi, pentru a confirma cele spuse în aliniatul anterior, sînt incluse și valorile corespunzătoare pentru embrion.

Tabelul 17

	Consumul de oxigen	ATP produs prin respirație	ATP produs prin fermentație
	$cm^3O_2/h/g$ țesut uscat	10^{-3} mol ATP/h/g țesut uscat	
Ficat	15	4,7	0,045
Rinichi	15	4,7	0,045
Ascită	7	2,2	2,700
Embrion-(tînăr)	15	4,7	1,100

BIBLIOGRAFIE

A. Lehninger: *Bioenergetics.* Benjamin, New York, 1965.
O. Warburg: *Weiterenwicklung der zellphysiologischen Methoden.* Georg Tieme Verlag, Stuttgart, 1962.
H. J. Morowitz: *Energy Flow in Biology.* Academic Press, New York, 1968.
A. Giese: *Cell Physiology.* Saunders, Philadelphia, 1973.

Scanned with OKEN Scanner

13.

CONTRACȚIA MUSCULARĂ

13.1. SISTEME BIOLOGICE CONTRACTILE

Sistemul biologic capabil să transforme energia chimică în energie mecanică şi să genereze astfel mişcare şi tensiune mecanică poartă numele de sistem contractil.

Toate formele de viaţă se caracterizează prin prezenţa unor asemenea sisteme contractile. Datorită lor devin posibile mişcările citoplasmei şi ale organitelor celulare, diviziunea celulară, mişcările cililor şi flagelilor, deplasarea monocelularelor, a spermatozoizilor şi a unor virusuri şi, evident, desfăşurarea funcţiei celulelor musculare netede şi striate specializate în vederea scurtării şi a dezvoltării de tensiuni mecanice.

Imensa majoritate a sistemelor contractile folosesc drept sursă imediată de energie chimică reacţia de hidroliză a ATP.

Energia eliberată în urma hidrolizei ATP este convertită în lucru mecanic şi în căldură. Modificările termice care se produc în timpul contracţiei sînt suficient de mici pentru ca sistemul contractil să poată fi considerat analog unei maşini termodinamice izoterme, izocore şi izobare.

Există însă şi sisteme contractile care funcţionează prin simpla modificare a concentraţiei ionice— în mod special a concentraţiei ionilor de calciu — fără să necesite ATP ca sursă imediată de energie (Vorticella dispune de un astfel de sistem). Este adevărat însă că variaţia concentraţiei ionilor de calciu este asigurată prin fenomene de transport activ la baza cărora stă, totuşi, energia de hidroliză a ATP.

Descoperirea mecanismului prin care sistemele vii realizează performanţa de a transforma energia chimică în energie mecanică la temperaturi constante şi cu mare randament reprezintă, în ciuda numeroaselor ipoteze şi teorii existente, o problemă încă nerezolvată.

Cel mai perfecţionat tip de sistem contractil este acela prezent în musculatura striată. În cele ce urmează vor fi analizate aspectele biofizice ale structurii şi funcţiei acestui sistem contractil.

13.2. ARHITECTURA MOLECULARĂ A SISTEMULUI CONTRACTIL DIN MUSCULATURA STRIATĂ

Fibrele musculare striate sînt celule mărginite de o membrană numită sarcolemă care înveleşte un mănunchi de miofibrile separate între ele de un sistem de tubuli şi cisterne membranoase aparţinînd reticulului sarcoplasmic (fig. 74). În fibra musculară există, de asemenea, şi un mare număr de nuclei precum şi organite celulare ca mitocondrii, ribozomi etc.

Scanned with OKEN Scanner

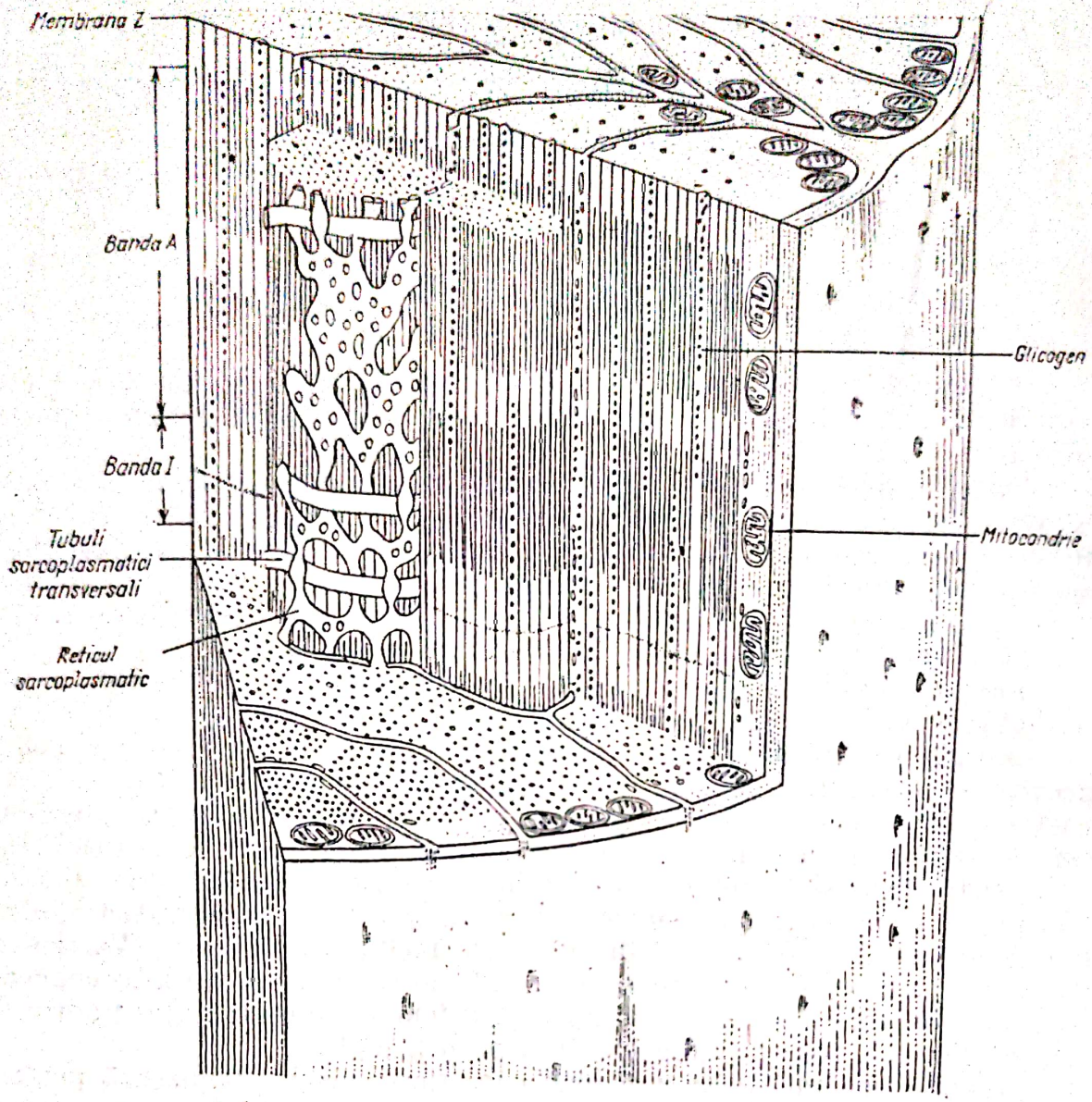


Fig. 74 Ultrastructura fibrei musculare striate.
Se văd miofibrile alcătuite din miofilamente şi separate între ele de elementele reticulului sarcoplasmic. În această imagine elementele transversale ale acestui reticul apar sub forma unor tubuli membranoşi, complet separaţi de restul reticulului sarcoplasmatic, şi se deschid în exterior spre spaţiul extracelular (după G. Hoyle).

Miofibrilele sînt alcătuite dintr-o succesiune de sarcomere ce conţin filamente de miozină cu diametrul de 110 Å şi filamente de actină cu diametrul de 50 Å. Elementele caracteristice sarcomerului precum şi modul de dispunere a filamentelor sînt prezentate în figura 75.

13.2.1. STRUCTURA MOLECULARĂ A FILAMENTULUI DE MIOZINĂ

Filamentele groase din sarcomer sînt alcătuite aproape în exclusivitate din macromolecule de miozină.

Molecula de miozină poate fi scindată prin procedee chimice în două fracţiuni numite meromiozine. Fracţiunea mai uşoară este denumită în

Scanned with OKEN Scanner

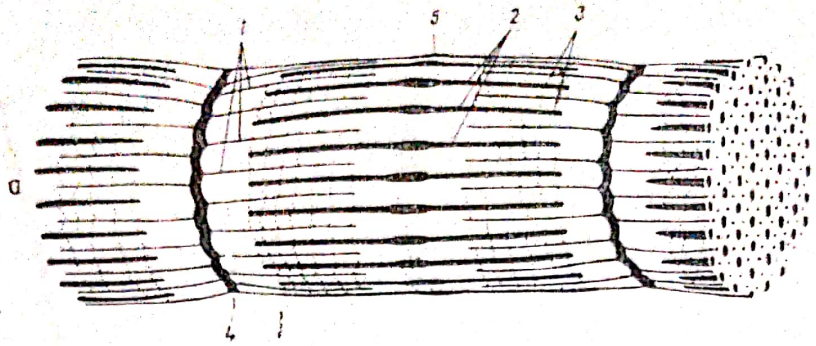


Fig. 75, a Schema ultrastructurală a unei miofibrile.
Se pot identifica filamentele de actină (1), filamentele de miozină (2), punţile actomiozinice (3), membrana *Z* (4), banda *H* (5). Se observă, de asemeni, în secţiune transversală, aranjamentul spaţial al filamentelor de actină şi miozină.

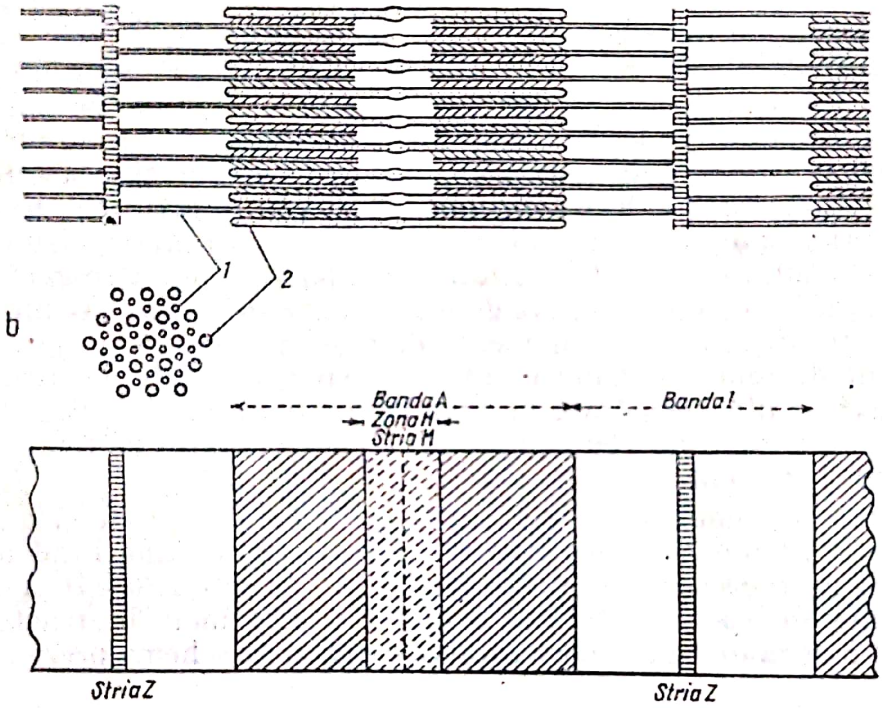


Fig. 75, b Schema ultrastructurală a unui sarcomer şi corespondenţa dintre detaliile vizibile la microscopul electronic şi striaţiile caracteristice fibrei musculare striate (filamentele de actină sînt indicate cu cifra 1 iar cele de miozină cu cifra 2).

literatura de specialitate LMM (light meromyosin sau meromiozină uşoară) iar fracţiunea mai grea se notează cu HMM (heavy meromyosin).

La rîndul ei, HMM poate fi desfăcută în două segmente, S_1 şi S_2. În sfîrşit, segmentul S_1 constă din două fracţiuni globulare la nivelul cărora sînt concentrate principalele proprietăţi chimice ale miozinei : capacitatea de a lega actina şi capacitatea de a fixa şi hidroliza ATP.

Modul în care sînt asamblate fragmentele sus-menţionate pentru a forma macromolecula de miozină este schiţat în figura 76.

Scanned with OKEN Scanner

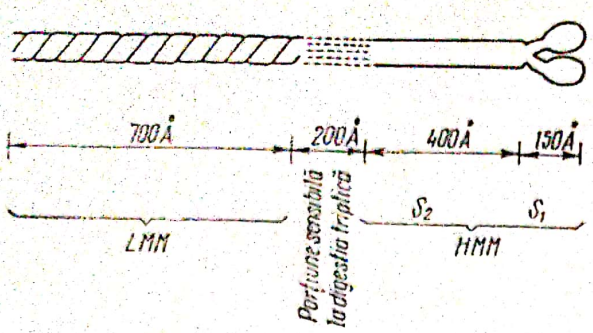


Fig. 76 Reprezentarea schematică a unei macromolecule de miozină

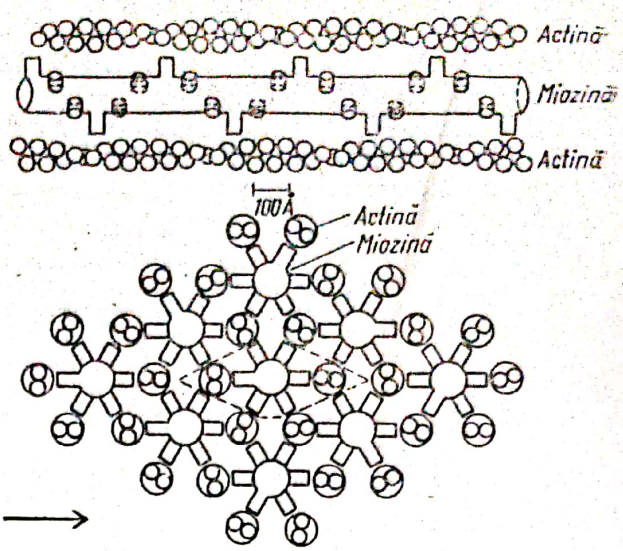


Fig. 77 Filamentele de actină și miozină văzute în secțiune longitudinală și transversală. Se observă zonele de legătură ale miozinei dispuse în spirală de-a lungul axului filamentului (după R. E. Davies).

Filamentul de miozină rezultă din agregarea unui număr de aproximativ 400 molecule de miozină; „cozile" moleculelor (fracțiunile LMM) se aliniază pentru a forma corpul filamentului în timp ce fracțiunile HMM vor deveni expansiuni laterale ale filamentului. Rezultă că un filament de miozină are circa 400 expansiuni laterale (numite și proiecții laterale sau punți transversale).Ele formează un unghi ascuțit cu corpul filamentului orientîndu-se către liniile Z ale sarcomerului, cîte 200 de fiecare parte a punctului ce marchează mijlocul filamentului. Deoarece un filament de miozină este înconjurat de 6 filamente de actină iar un filament de actină are în jurul său 3 filamente de miozină (fig. 75 și 77) rezultă că un filament de miozină trimite cîte 33 expansiuni laterale fiecărui filament de actină din vecinătate în timp ce un filament de actină va putea veni în contact cu circa 100 expansiuni laterale trimise de filamentele de miozină din jurul său.

Punctele de emergență ale expansiunilor laterale descriu o spirală pe suprafața filamentului de miozină, fiecare expansiune fiind deplasată cu 60° față de precedenta și distanțată de ea cu circa 60—70 Å (fig. 77). În literatura de specialitate sînt propuse și alte modele structurale ale filamentului de miozină dar ele nu diferă esențial de schema prezentată aici.

13.2.2. STRUCTURA FILAMENTULUI DE ACTINĂ

Filamentul de actină (F-actina) este rezultatul polimerizării monomerilor de actină globulară (G-actina). La alcătuirea lui iau parte și alte proteine, printre care troponina și tropomiozina (fig. 78).

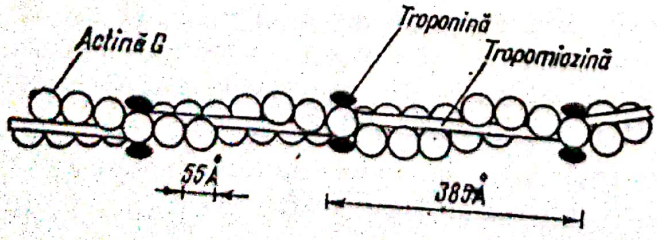


Fig. 78 Reprezentare schematică a structurii moleculare a filamentului de actină.

13.3. MECANISMELE MOLECULARE ALE CONTRACȚIEI

A. F. Huxley și, independent de el, H. E. Huxley au demonstrat în 1954 că scurtarea sarcomerului se datorează întrepătrunderii filamentelor de actină și de miozină și nu scurtării lor (fig. 79).

Date de biochimie au arătat că :

— miozina (prin segmentul S_1) are afinitate pentru actină cu care realizează în lipsa ATP un complex actomiozinic;

— adăugarea de ATP (ca și a altor compuși bi- sau trifosforați) scindează complexul actomiozinic deoarece molecula de ATP se fixează pe miozină (tot pe segmentul S_1) dislocuind actina;

— în prezența ionilor de magneziu, ATP-ul fixat pe miozină este hidrolizat ceea ce înseamnă că miozina posedă activitate enzimatică și se comportă ca o ATP-ază. Această importantă descoperire a fost făcută în 1939 de Engelhardt și Liubimova;

— activitatea ATP-azică a miozinei este mult intensificată prin legarea de actină.

Toate aceste date au fost obținute prin experiențe efectuate cu soluții macromoleculare de miozină și actină; nu există certitudinea că în sarcomer ele își păstrează în întregime valabilitatea.

Cu toate acestea, se constată că mușchiul glicerinat (mușchi în care numai sistemul de filamente contractile rămîne intact) se prezintă în stare de rigiditate în lipsa ATP, se relaxează în prezența ATP și chiar se contractă dacă se adaugă și ioni de calciu.

În aceste condiții este de presupus că în cursul contracției, expansiunile laterale ale filamentului de miozină pe care sînt fixate molecule de ATP vin în contact cu actina ceea ce sporește mult activitatea ATP-azică a complexului rezultat. Hidroliza ATP-ului face posibilă apariția unor legături între filamentele de actină și cele de miozină iar energia chimică eliberată generează o modificare conformațională a proteinelor din punțile miozinice. Consecutiv se modifică unghiul dintre segmentele S_1

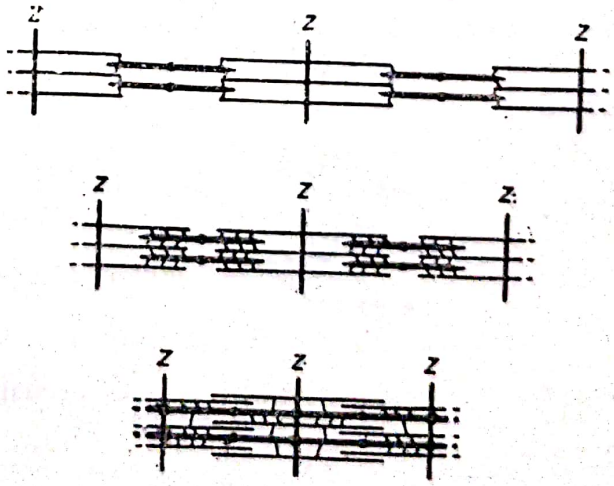


Fig. 79 Mecanismul molecular al contracției fibrei musculare striate.
Se observă întrepătrunderea treptată a filamentelor de actină și miozină ca urmare a realizării de punți actomiozinice (după R.E. Davies).

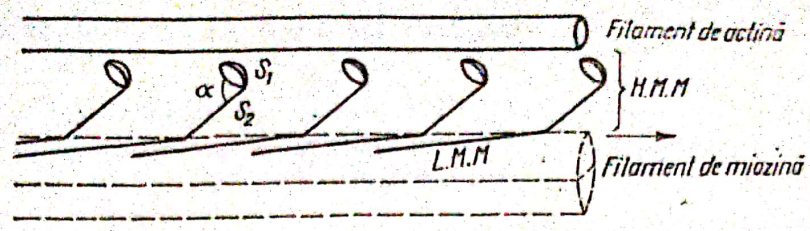


Fig. 80 Reprezentare schematică a aranjamentului macromoleculelor în filamentul de miozină.

Conform ipotezei lui H.E. Huxley, segmentul S_1 se atașează de actină și, prin micșorarea unghiului alfa determină deplasarea spre dreapta a filamentului de miozină.

și S_2 sau are loc chiar contracția segmentului S_2. Se poate explica astfel întrepătrunderea filamentelor de miozină printre cele de actină (fig. 80).

După o deplasare cu circa 50—100 Å a filamentului de miozină, puntea miozinică se desface deoarece o moleculă de ATP ia locul actinei pe segmentul S_1 ce intră în alcătuirea expansiunii laterale iar aceasta din urmă, eliberată, va atinge din nou filamentul de actină dar de această dată într-un punct mai apropiat de linia Z ; întregul proces se reia pînă ce sarcomerul atinge scurtarea maximă.

Majoritatea teoriilor existente consideră că forța de scurtare e generată de puntea miozinică în cadrul unui așa-numit „ciclu elementar" de atașare-scurtare-detașare.

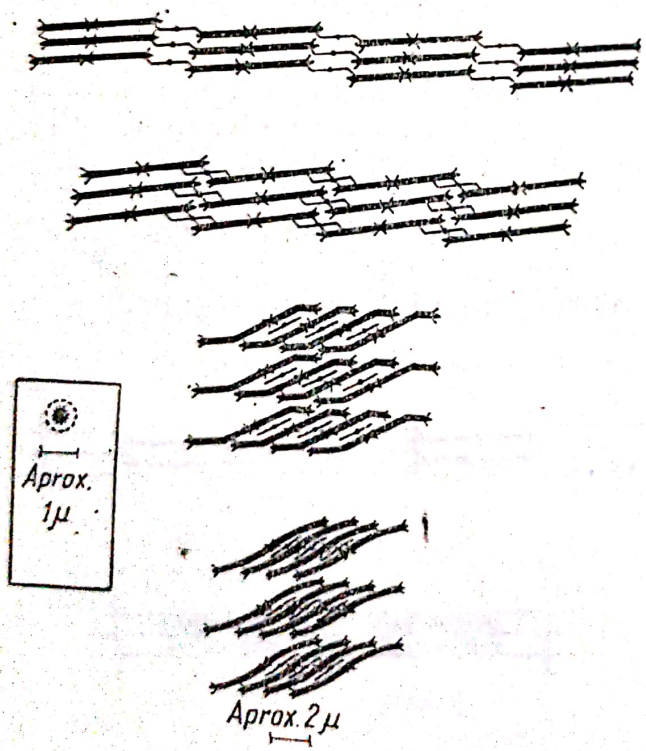


Fig. 81 Diagramă schematică a mecanismului molecular al contracției mușchiului neted.

Apropierea filamentelor se realizează prin punți actomiozinice. Fiecare filament gros de miozină este înconjurat de numeroase filamente de actină (după R.E. Davies).

A. F. Huxley a elaborat în 1957 o teorie matematică utilizînd drept parametri constantele de viteză ale reacțiilor de formare și disociere a complexului actomiozinic.

În ultima vreme au fost enunțate și teorii conform cărora contracția musculară se explică prin forțele de respingere dintre filamente, forțe care tind să crească diametrul mușchiului și, totodată să-l scurteze grație posibilității pe care o au filamentele de a aluneca unele față de altele.

În ceea ce privește contracția mușchiului neted, datele acumulate pînă în prezent susțin ipoteza conform căreia și în acest caz are loc o glisare a filamentelor contractile și nu o scurtare a lor (fig. 81).

Scanned with OKEN Scanner

13.4. CUPLAJUL EXCITAȚIE-CONTRACȚIE

Contactul între terminația axonului motor și fibra musculară se face prin intermediul unei sinapse numite placă motorie.

În momentul în care un impuls nervos ajunge la placa motorie, mediatorul sintetizat în terminația axonului traversează membrana presinaptică vărsîndu-se în spațiul sinaptic. Moleculele de mediator se fixează pe membrana post-sinaptică (sarcolemă) căreia îi modifică permeabilitatea pentru ioni. Depolarizarea consecutivă a membranei post-sinaptice este răspunzătoare de apariția unui potențial de acțiune care se propagă de-a lungul membranei fibrei musculare grație unor mecanisme care nu diferă, în linii mari, de acelea care asigură propagarea influxului pe fibrele nervoase. Propagarea depolarizării membranei se efectuează și în sens transversal, în profunzimea fibrei musculare, prin intermediul membranelor tubulilor transverși ai reticulului sarcoplasmic.

Odată depolarizate, membranele amintite permit trecerea ionilor de calciu în miofibrile, compartiment în care concentrația lor crește de circa 100 de ori. Ionii de calciu provin fie din mediul extracelular, fie din cisternele reticulului sarcoplasmic care se comportă ca niște rezervoare de calciu ionizabil.

Ajunși în preajma filamentelor contractile, ionii de calciu se fixează pe macromoleculele de troponină cărora le modifică conformația. Se pare că acest fapt generează o modificare a poziției tropomiozinei față de filamentul de F-actină care, astfel, devine capabil să realizeze legături chimice cu expansiunile laterale ale miozinei (segmentul S_1). Acest moment reprezintă începutul ciclului elementar care, așa cum s-a arătat, ar asigura înaintarea filamentelor de miozină printre cele de actină și, deci, scurtarea mușchiului.

Cînd fibra musculară încetează să se mai afle în stare excitată, membranele cisternelor reticulului sarcoplasmic se repolarizează și pompează activ ionii de calciu în cisterne. În lipsa ionilor de calciu, tropomiozina își reia locul obișnuit în cadrul filamentului de actină căruia nu-i mai permite să efectueze legături cu miozina. Mușchiul se relaxează.

Există mușchi ale căror sisteme contractile sînt reglate de ionii de calciu prin acțiunea acestora asupra miozinei și nu prin intermediul sistemului troponin-tropomiozină, așa cum există și mușchi care pot apela la ambele sisteme de reglare a funcției contractile.

13.5. MANIFESTĂRI FIZICE CARE ÎNSOȚESC CONTRACȚIA MUSCULARĂ

13.5.1. MANIFESTĂRI MECANICE

Viteza V cu care mușchiul ridică o greutate P este cu atît mai mică cu cît greutatea este mai mare, astfel încît prin reprezentarea grafică a variației lui V în funcție de P, într-un sistem de coordonate rectangulare, se obține un segment de hiperbolă echilateră.

La o anumită valoare a lui P, notată cu P_{max}, mușchiul reușește să susțină greutatea dar nu o mai poate ridica. Dacă greutatea depășește

valoarea P_{max}, mușchiul, deși se contractă, se lasă treptat alungit de sarcina prea mare.

A. V. Hill a stabilit în mod experimental relația :

$(P + a)(V + b) = (P_{max} + a)\, b$, unde a și b sînt constante caracteristice mușchiului studiat.

Scurtarea fără sarcină ($P = 0$) este rapidă și contracția se numește izotonă, deoarece mușchiul nu dezvoltă tensiune și nu efectuează lucru mecanic. Nici cînd P este egal cu P_{max} mușchiul nu efectuează lucru mecanic deoarece nu se scurtează, ci dezvoltă numai tensiune mecanică (evident egală cu P_{max}). Acest tip de contracție se numește contracție izometrică și tensiunea maximă dezvoltată de mușchi depinde de lungimea pe care o are mușchiul atunci cînd e obligat să se contracte izometric. Acest fapt a permis clarificarea unor aspecte ale mecanismului molecular al contracției musculare deoarece s-a constatat că cea mai puternică contracție izometrică apare în condițiile în care suprapunerea filamentelor de actină și miozină în sarcomer permite tuturor expansiunilor laterale miozinice să intre în contact cu filamentele de actină.

Numai în cazul în care mușchiul se scurtează cu sarcină produce lucru mecanic ; pentru anumite valori ale lui P și V lucrul mecanic produs de mușchi este maxim.

13.5.2. MANIFESTĂRI CALORICE

Căldura degajată de mușchiul aflat în repaus crește în timpul contracției. Imediat după stimulare apare căldura de activare, urmată de o altă cantitate de căldură proporțională cu gradul de scurtare a mușchiului, numită căldură de scurtare. Căldura de scurtare nu depinde de sarcina ridicată ; ea lipsește în cazul contracției izometrice unde nu există scurtare.

Prin stimulare repetată la intervale mici se poate obține o contracție prelungită, tetanică ; în acest caz căldurile de activare degajate după fiecare stimulare se sumează dînd naștere căldurii de menținere.

După terminarea contracției mușchiul continuă să degaje căldură timp relativ îndelungat (minute). Această căldură se numește căldură de restabilire și corespunde proceselor metabolice care duc la sinteza ATP.

Atît căldura cît și lucrul mecanic dezvoltate de mușchi se datorează reacțiilor chimice care au loc în mușchi. Deși sursa imediată de energie este ATP, totuși concentrația acestuia în mușchi nu se modifică în timpul contracției ceea ce înseamnă că pe măsura scindării ATP în ADP și acid fosforic moleculele de ADP sînt rapid refosforilate și reconvertite în ATP.

Această refosforilare este consecința următoarelor procese biochimice :

— fosforilarea oxidativă,

— glicoliza anaerobă,

— scindarea creatinfosfatului ($CP + ADP \rightleftharpoons C + ATP$)

— transformarea ADP în ATP și AMP sub influența miochinazei

$$(2\,ADP \rightleftharpoons ATP + AMP)$$

Scanned with OKEN Scanner

Prin excitarea fibrei musculare, are loc o variaţie rapidă şi de scurtă durată a potenţialului de repaus. În aceste condiţii fibra generează un potenţial de acţiune care poate fi înregistrat cu ajutorul unui microelectrod care explorează interiorul fibrei. Potenţialul de acţiune al fibrei musculare cardiace are o durată mult mai mare decît cel al fibrelor muşchilor scheletali (fig. 82).

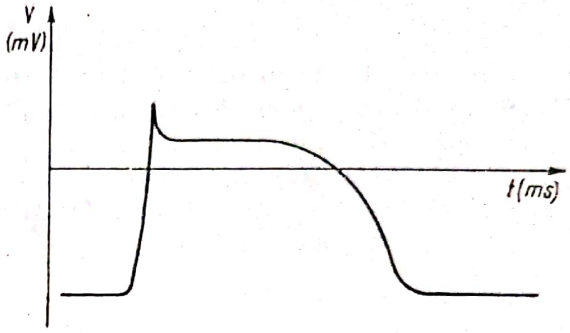


Fig. 82 Potenţialul de acţiune în platou al fibrei musculare cardiace.

În clinică se înregistrează potenţialele de acţiune, generate de un grup de fibre inervate de acelaşi axon, cu ajutorul acului Bronk (fig. 83). Acest ac este confecţionat dintr-un ac de seringă în care se introduc fire metalice izolate între ele iar potenţialul recoltat poartă numele de potenţial al unităţii motorii deoarece, datorită dimensiunii mici a vîrfului, un asemenea ac explorează activitatea electrică a teritoriului muscular al unei singure unităţi motorii (se ştie că unitatea motorie este ansamblul alcătuit din neuronul motor, prelungirea axonală a acestuia şi totalitatea fibrelor musculare inervate de el).

Potenţialul de acţiune generat de întregul muşchi se înregistrează cu ajutorul unor electrozi plasaţi pe tegument în dreptul muşchiului investigat, obţinîndu-se electromiograma (fig. 83).

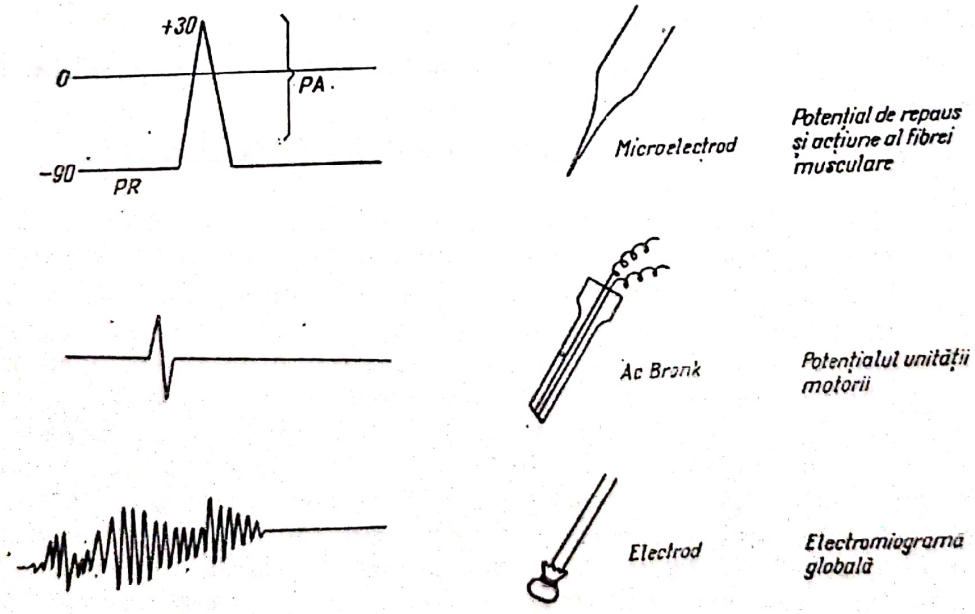
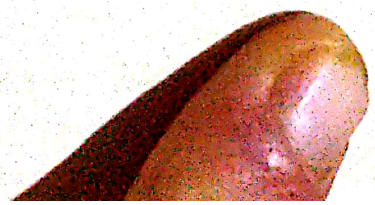


Fig. 83 Manifestări electrice ce însoţesc contracţia musculară înregistrată la nivelul fibrei musculare, al unităţii motorii şi al muşchiului integral cu ajutorul unor electrozi speciali.



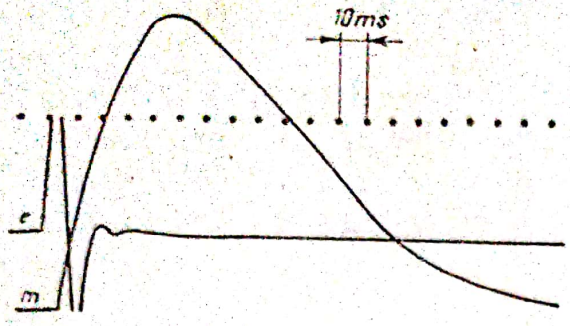


Fig. 84 Înregistrarea grafică a răspunsului electric (*e*) și mecanic (*m*) al mușchiului striat (după Creed și colab.).

Investigarea simultană a răspunsului mecanic și electric al mușchiului striat arată că potențialul de acțiune al fibrei precede răspunsul mecanic (fig. 84).

Explorarea parametrilor electrici și mecanici ai mușchilor furnizează date utile în vederea stabilirii diagnosticului și a conducerii tratamentului în patologia musculară.

Bibliografie

Huxley H.E., Hanson J. — The Molecular Basis of Contraction in Cross-striated muscle. In: *The Structure and Function of Muscle*, Ed. G.H. Bourne, Acad. Press, New York, London, 1960.

Huxley H.E. — The Regulation of Muscle Function by the Tropomyosin-Troponin System. În: *The Structural Basis of Membrane Function* Ed. Y. Hatefi Acad. Press Inc., New York, San-Francisco, London, 1976.

Ernst E. — Biophysics of the Striated Muscle. Akademiai Kiado, Budapesta, 1963.

Dragomir, C.T., Barbier A., Ungureanu D. — A New Hibrid Theory of Muscle Contraction — J. Theoret. Biol., 1976, *61*, 221—244.

Șerban M., Cotariu D. — *Biochimia contracției musculare*, Ed. Academiei R.S.R., București, 1970.

Scanned with OKEN Scanner

14.

ELEMENTE DE NEUROBIOFIZICĂ

14.1. GENERAREA ŞI PROPAGAREA INFLUXULUI NERVOS

Organismele vii sînt sisteme extrem de complexe a căror existenţă este strict determinată de parametrii mediului ambiant şi impune o permanentă coordonare a funcţionării subsistemelor componente.

Pe fondul iritabilităţii generale a materiei vii, în cursul evoluţiei filogenetice au apărut celule receptoare specializate pentru a detecta şi a răspunde atît la stimulii externi cît şi la cei din interiorul organismului. La nivelul celulelor receptoare stimulii determină apariţia unor modificări specifice ale potenţialelor de membrană, acestea producînd apariţia de impulsuri nervoase pe fibrele senzitive aferente. În acelaşi timp comenzile de la sistemul nervos central la elementele efectorii se transmit tot prin intermediul impulsurilor nervoase. Cealaltă modalitate de transmitere a informaţiei în interiorul organismelor, prin mesageri chimici (de ex. de tipul hormonilor), este în ultimă instanţă tot sub comanda sistemului nervos şi, pe de altă parte nu poate asigura o transmitere eficientă la distanţe mari a unor semnale specifice pentru milioane de celule diferite. Apare evidentă deci poziţia centrală a impulsului nervos în ansamblul proceselor legate de funcţionarea sistemelor excitabile, ca „echivalent universal" în care sînt convertiţi toţi stimulii externi şi o mare parte din cei interni. În acelaşi timp impulsul nervos reprezintă şi baza fiziologică a celei mai evoluate funcţii biologice : gîndirea.

14.1.1. FENOMENOLOGIA FUNCŢIONĂRII NEURONULUI

La vertebrate, un neuron tipic (motor) este alcătuit ca în figura 85. Funcţionarea unui astfel de neuron constă din următoarele etape de bază :

La nivelul sinapselor de pe soma neuronală şi de pe dendrite, prin care se face interconectarea cu alţi neuroni, semnalele transmise de aceştia produc, prin intermediul mediatorilor chimici, o depolarizare a membranei. Această depolarizare a membranei somatodendritice este urmată de apariţia unui răspuns R, potenţialul de acţiune local, a cărui amplitudine variază logaritmic cu amplitudinea stimulului depolarizant S: $R = k \cdot ln\, S$. Deci membrana somatodendritică traduce analogic prin logaritmare mărimea stimulului, cu condiţia ca acest stimul să depăşească o anumită valoare prag S_0. Răspunsurile locale se propagă cu decrement (atenuîndu-se aproximativ exponenţial cu distanţa parcursă) pe suprafaţa somei, iar la nivelul conului axonal se produce o însumare atît spaţială cît şi temporală a efectelor diferiţilor stimuli.

Scanned with OKEN Scanner

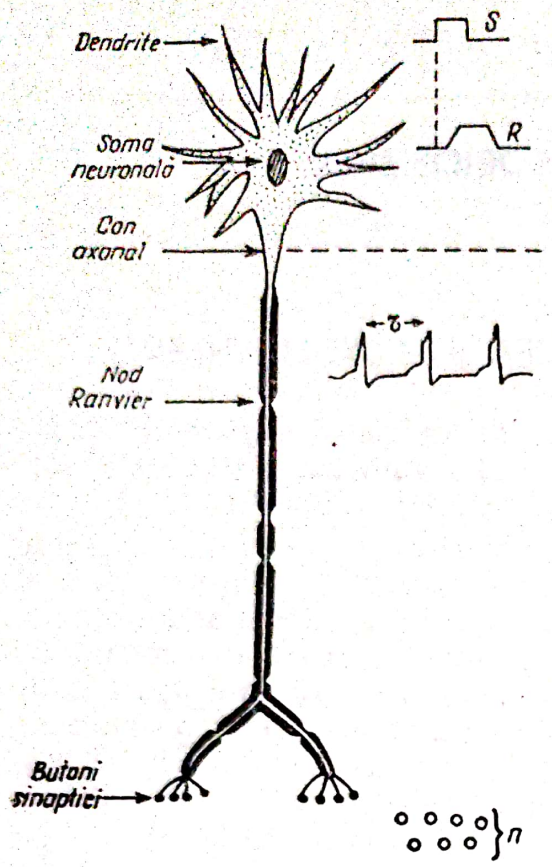


Fig. 85 Principalele etaje funcţionale ale unui neuron cu fibră mielinizată.

Dacă depolarizarea rezultată din această însumare depăşeşte o a doua valoare prag, numită uneori „prag de detonare", atunci membrana axonală răspunde printr-un potenţial de acţiune (PA). Aceste potenţiale de acţiune constituie influxul (sau impulsul) nervos şi au următoarele caracteristici definitorii : 1) Amplitudinea PA este independentă de cea a stimulului, cu condiţia depăşirii pragului de detonare. Deci axonul se conformează legii „totul sau nimic" din punct de vedere al amplitudinii impulsului nervos. 2) Ca răspuns la o stimulare continuă, pe axon iau naştere un ansamblu de PA a căror succesiune în timp este determinată de amplitudinea stimulului. Anume, intervalul τ dintre două PA este în general invers proporţional cu logaritmul amplitudinii stimulului. 3) Potenţialele de acţiune se propagă pe axon fără decrement, în ambele sensuri, unidirecţionalitatea funcţionării neuronilor în ansamblu fiind determinată numai de sinapse. 4) Amplitudinea PA (în jur de 100 mV), durata sa (de ordinul a 1 ms) ca şi viteza de propagare sînt determinate de caracteristicile structurale ale axonului. Vitezele de propagare ale influxului nervos sînt foarte variabile (între 0,1 şi zeci de m/s), în general fiind o proporţionalitate directă între diametrul axonului şi viteza de propagare a impulsului.

Ajungînd la terminaţiile sinaptice, PA determină spargerea masivă de vezicule cu mediator sinaptic, numărul de vezicule ce îşi varsă conţinutul în unitatea de timp fiind proporţional cu frecvenţa ($1/\tau$) impulsurilor ajunse la respectivul buton sinaptic.

În cap. „Bioelectrogeneză" a fost prezentată explicarea generală a PA ale celulelor excitabile pe baza teoriei membranei. De asemenea s-a arătat că propagarea excitaţiei de-a lungul axonului se face prin curenţi locali (H e r m a n n) între zona activă şi zonele pasive învecinate, deci se propagă o undă de pozitivare internă (fig. 62). În cazul fibrelor mielinizate, propagarea este saltatorie, curenţii locali traversînd membrana axonală numai la nivelul strangulaţiilor R a n v i e r. În acest mod viteza de propagare a excitaţiei este mult mai mare decît în cazul axonilor nemielinizaţi. Merită subliniată semnificaţia evoluţionistă a acestei diferenţe, deoarece fibrele nervoase nemielinizate sînt caracteristice nevertebratelor, în timp fibrele mielinizate apar la vertebrate. Faptul că mielinizarea este o achiziţie filogenetică tîrzie este confirmat şi de dezvoltarea ontogenetică

Scanned with OKEN Scanner

la om, unde mielinizarea începe în stadii embrionare avansate și se continuă după naștere.

Există numeroase confirmări experimentale certe ale propagării excitației prin curenți locali și ale conducerii saltatorii. Astfel : 1) dacă un axon nemielinizat izolat este plasat în ulei sau în aer, viteza de conducere scade cu ≈ 50% deoarece a rămas numai o peliculă subțire de soluție bună conducătoare prin care curenții locali se propagă mai greu ; 2) PA se poate propaga peste o zonă lezată a unei fibre, dacă este un contact metalic între cele două zone intacte ; 3) diferite substanțe anestezice, dacă sînt aplicate pe nodurile R a n v i e r abolesc propagarea PA, dar nu au practic nici un efect pe zonele internodale.

14.1.2. POTENȚIALUL DE ACȚIUNE — REZULTAT AL FLUXURILOR IONICE

În figura 86 sînt redate toate etapele variației potențialului de membrană în cursul unui impuls nervos.

Potențialul în starea de repaus (PR) este determinat de distribuția ionilor între axoplasmă și lichidul interstițial. În repaus membrana axonală fiind de zece ori mai permeabilă pentru K^+ față de Na^+, mărimea PR este aproximativ egală cu valoarea dată de ecuația lui N e r n s t pentru potențialul de echilibru electrochimic al potasiului între cele două compartimente (E_K). Un stimul electric poate iniția un impuls dacă produce o depolarizare a membranei, adică o pozitivare parțială a interiorului fibrei. Înainte ca această depolarizare să atingă o valoare prag ($\approx$ 20 mV), apar numai potențiale locale de tipul celor de pe membrana somato-dendritică, numite prepotențiale. Depolarizarea determină creșterea permeabilității axolemei pentru Na^+. Acești ioni intră în axoplasmă împinși de gradientul lor electrochimic și determină accentuarea depolarizării. Procesul este astfel autoîntreținut (sau „exploziv") evidențiindu-se prin potențialul de vîrf („spike"). Valoarea acestui potențial de vîrf este aproximativ egală cu potențialul de echilibru electrochimic al sodiului, E_{Na}, căci axolema este

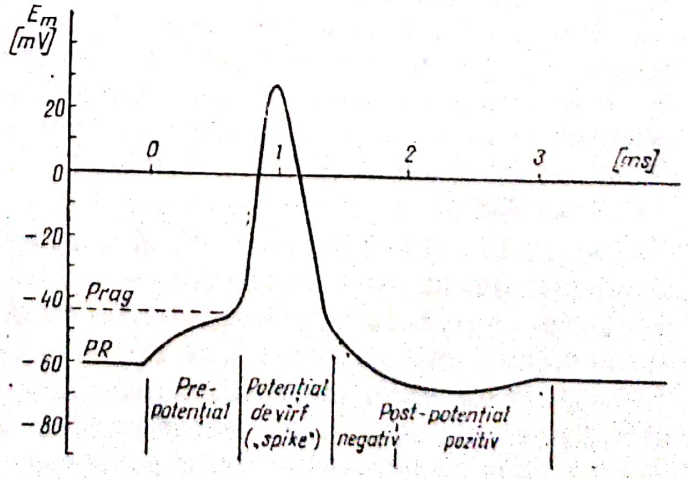


Fig. 86 Variația potențialului electric al membranei axonale în cursul unui impuls nervos.

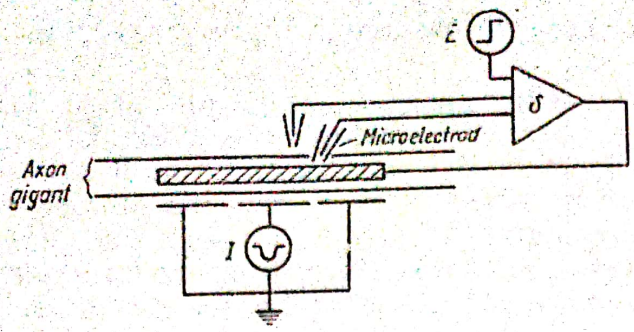


Fig. 87 Principiul metodei potențialului fixat.
Potențialul de membrană, măsurat cu cei doi microelectrozi, este comparat de către amplificatorul operațional δ cu potențialul constant E, dat de către un generator. În aceste condiții, curentul I, măsurat între electrodul lung interior și un electrod exterior, este dat numai de fluxurile ionice.

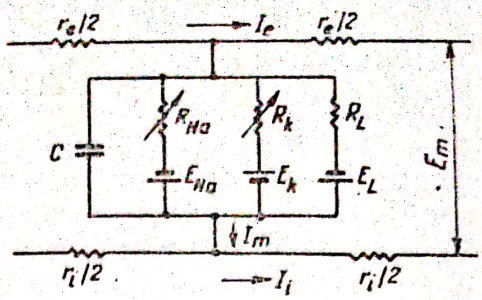


Fig. 88 Circuitul echivalent al unei unități de suprafață din membrana excitabilă a axonului gigant.
Notațiile sînt: C — capacitatea membranei (F/cm²); R_{Na} și R_K — rezistența membranei pentru ionii de sodiu și, respectiv de potasiu; aceste rezistențe variază în cursul excitației; R_L — rezistența constantă de „scurgeri"; r_e și r_i — rezistența lichidului interstițial și respectiv a axoplasmei; I_e, I_i și I_m — curenții electrici prin exterior, interior și prin membrană.

acum permeabilă pentru acest ion. Interiorul fibrei devenit (+) se opune intrării ulterioare a Na^+ și determină ieșirea K^+, astfel încît potențialul de membrană E_m revine către PR. Echilibrul electric anterior depolarizării se restabilește după o ușoară depășire a valorii PR, această depășire constituind post-potențialul pozitiv.

În urma propagării unui PA, în fibră s-a acumulat Na^+ și a ieșit K^+, dar metabolismul restabilește ulterior compoziția ionică prin intensificarea transportului activ.

Datorită funcționării sale după legea „totul sau nimic", în timpul unui impuls o fibră nervoasă este inexcitabilă față de un al doilea stimul, manifestîndu-se o perioadă refractară absolută în timpul „spike", și una relativă, în timpul post-potențialelor.

Cinetica fluxurilor ionice prin membrana axonală a putut fi studiată cu mare acuratețe pe axoni de calmar, cefalopodele avînd axoni nemielinizați giganți cu diametre de 500—1500 μm. Prin tehnica potențialului fixat („clamp-voltage"), reprezentată în figura 87, se poate înlătura componenta capacitivă a curentului care traversează membrana: $C(dE_m/dt) = 0$, deoarece $E_m = E = ct.$ În acest fel, curentul transmembranic I_m (fig. 88) se reduce numai la cele trei componente ionice: curentul transportat de către Na^+ (I_{Na}), de potasiu (I_K) și curentul de „scurgeri" (I_L) vehiculat de către ceilalți ioni (Cl^- etc.). Acest ultim curent apare numai ca un mic termen corectiv.

A. L. Hodgkin și A. F. Huxley, lucrînd prin tehnica potențialului fixat, la temperaturi fixe și cu soluții standard, au putut separa în cadrul curentului ionic total cele două componente principale I_{Na} și I_K, urmărind efectul produs de scăderea concentrației sodiului în soluția externă. Ei au reușit să găsească unele ecuații empirice care descriu evoluția în timp a conductanțelor ionice parțiale ale membranei axonale, g_{Na} și g_K (fig. 89), pe baza circuitului echivalent al unui element de suprafață

Scanned with OKEN Scanner

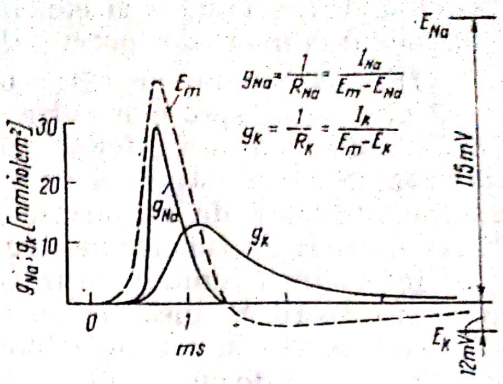


Fig. 89 Variaţia conductanţelor ionice parţiale şi a potenţialului de membrană în cursul unui impuls propagat în axonul gigant de calmar (după A. Hodgkin).

Curbele reprezintă valorile teoretice calculate pe baza ecuaţiilor Hodgkin-Huxley.

dintr-un axon, reprezentat în figura 88. Reuşita deosebită a abordării Hodgkin-Huxley este faptul că a permis reproducerea prin calcul şi a creat cadrul conceptual pentru înţelegerea tuturor datelor de electrofiziologie a axonilor. Această tratare constituie unul din relativ puţinele exemple în care un proces biologic (impulsul nervos) este descris în maniera cantitativă caracteristică fizicii. Succesul descrierii impulsului nervos în axonul gigant de calmar a determinat aplicarea unor abordări similare pentru fibrele mielinizate şi chiar pentru alte celule excitabile. Acest gen de ecuaţii sînt însă empirice şi inductive, deci formale, ele neputînd da informaţii asupra fenomenelor ce au loc în membrană în timpul excitaţiei. De aceea deducerea acestor ecuaţii, pe baza unui model de mecanism molecular al impulsului nervos, reprezintă unul din obiectivele importante ale cercetărilor actuale de biofizică.

14.1.3. FENOMENE FIZICE ASOCIATE CU PROPAGAREA IMPULSULUI NERVOS

FENOMENE OPTICE

Întrucît impulsul nervos rezultă din creşteri tranzitorii ale conductanţei membranei axonale, este de presupus că acestea reflectă anumite modificări structurale ce au loc în membrană. Astfel de modificări pot fi evidenţiate măsurîndu-se interacţiunea dintre diferite radiaţii electromagnetice şi respectivul material biologic (axonul sau chiar numai axolema izolată).

Axonul gigant plasat între polarizori încrucişaţi apare cel mai strălucitor atunci cînd se află la 45° faţă de planul de polarizare al luminii incidente. Birefringenţa de repaus a axonului, plasat cu axa lungă perpendiculară pe direcţia de propagare a luminii, echivalează cu o diferenţă de drum optic de 56 nm între raza ordinară şi cea extraordinară. Această birefringenţă provine de la proteinele orientate longitudinal în axoplasmă şi de la lipidele orientate radial în membrană. În timpul propagării PA, birefringenţa unui axon gigant scade cu 10^{-6}, acest efect fiind exclusiv datorat membranei. Faptul că birefringenţa variază în timp aproximativ

la fel cu PA, a condus la concluzia că cel puţin 90% din acest efect este dependent direct de potenţialul transmembranic.

Difuzia luminii de către nerv a fost studiată iluminînd o zonă de 1—3 mm cu un spot concentrat de lumină albă şi culegînd cu un fototub lumina difuzată sub diferite unghiuri la o distanţă de 1 cm de zona iluminată. S-a constatat că atunci cînd nervul este stimulat, intensitatea luminii difuzate de el variază aproximativ paralel cu PA, însă aceste variaţii diferă în funcţie de unghiul sub care este difuzată lumina. Variaţiile intensităţii luminii difuzate de nerv în timpul stimulării sînt foarte mici (10^{-5}—10^{-6}), însă ele nu sînt artefacte deoarece nu au loc niciodată cînd conducerea în nerv este blocată. Aceste efecte pot fi atribuite generării de către fluxul de curent prin membrană a unor modificări conformaţionale ale macromoleculelor membranei, determinate de mărimea şi sensul sarcinii electrice ce o traversează.

Pentru a obţine informaţii asupra stării macromoleculelor membranei, s-au întreprins studii asupra modificărilor de fluorescenţă ce au loc în timpul PA în nervii şi axonii izolaţi coloraţi cu acridin-orange şi alţi coloranţi vitali. În timpul conducerii influxului, fluorescenţa creşte rapid (cu maximum $2 \cdot 10^{-5}$), după care revine la valoarea de repaus mai lent decît potenţialul de membrană. Modificările de fluorescenţă arată că în timpul propagării impulsului macromoleculele din membrana axonală suferă tranziţii conformaţionale.

FENOMENE CALORICE

În timpul propagării influxului nervos este utilizată, deci disipată, o anumită cantitate din energia liberă a celulei neuronale, energie stocată sub forma gradienţilor electrochimici între axoplasmă şi exterior. Aspectul energetic al excitaţiei este studiat experimental măsurîndu-se atît căldura degajată de nerv în timpul activităţii cît şi consumul său de oxigen. Măsurarea căldurii degajate de o cantitate atît de mică de ţesut, cum sînt nervii, reprezintă o adevărată performanţă de tehnică biofizică. Nervul este plasat într-o incintă de dimensiunile lui, înconjurat de un mare număr de termocupluri înseriate şi conectate la un dispozitiv de amplificare şi afişaj.

În condiţii de repaus, un nerv sciatic de broască degajă $5 \cdot 10^{-5}$ cal/g ţesut/s, iar în timpul conducerii impulsurilor producerea de căldură a nervului creşte, excedentul faţă de valoarea de repaus fiind căldura de activitate. Această extraproducere de căldură creşte cu frecvenţa de stimulare, tinzînd spre un maxim ($4 \cdot 10^{-5}$ cal/g ţesut/s) pentru frecvenţe peste 300 stimuli/s. Cercetări mai detaliate, efectuate pe nervul vag de iepure, au arătat că în timpul unui singur impuls se eliberează $7 \cdot 10^{-6}$ cal/g ţesut, degajarea de căldură începînd odată cu PA şi durînd 107 ms, după care sînt reabsorbite $4{,}8 \cdot 10^{-6}$ cal/g ţesut în timp de 240 ms.

Relativ recent s-a descoperit că nervii prezintă în timpul conducerii impulsurilor o emisie electromagnetică în infraroşu cu lungimi de undă între 2—20 μm. Pentru explicarea acestei emisii, este necesar să se admită că în timpul PA au loc tranziţii ale unor macromolecule din membrană, prin aceste tranziţii emiţîndu-se cuantele de energie electromagnetică.

Scanned with OKEN Scanner

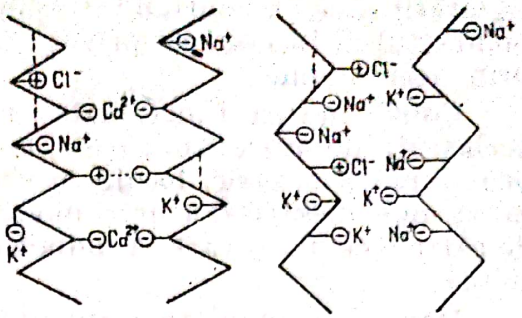


Fig. 90 Reprezentare schematică a celor două configuraţii ale macromoleculelor membranei axonale: în repaus (stînga) şi în activitate (dreapta) (după I. Tasaki).

Domeniul de lungimi de undă arată că sînt tranziţii vibro-rotaţionale ale macromoleculelor proteice, opinie pentru care pledează şi fenomenele optice discutate anterior.

*

În ultimii ani, I. T a s a k i şi colaboratorii săi au elaborat o teorie a excitaţiei şi conducerii în fibra nervoasă, pe baza considerării tranziţiilor conformaţionale ale macromoleculelor membranare între două conformaţii stabile (fig. 90). Procesul de excitare este rezultatul tranziţiilor macromoleculelor membranare din conformaţia mai compactă în care se găsesc în starea de repaus, într-o conformaţie mai extinsă. Astfel de tranziţii pot fi produse de o scădere a raportului între cationii bivalenţi (Ca^{2+}) şi cei monovalenţi în stratul extern al membranei.

În cazul stimulării electrice, deci a trecerii prin membrană a unui curent spre exterior, cationii monovalenţi din interiorul axoplasmei (K^+) sînt împinşi de cîmpul electric în membrană. Ei sînt capabili să rupă complexele macromoleculelor proteice membranare cu Ca^{2+}, deci să schimbe conformaţia de repaus a acestora, producînd tranziţia macromoleculelor în conformaţia stabilă de activitate. Un curent îndreptat în sens contrar împinge cationii din exterior (Na^+) în membrană, dar aceşti ioni nu pot rupe complexele, deci nu se produce excitarea. Ruperea complexelor cu Ca^{2+} a macromoleculelor membranare este un proces cooperativ, ruperea unui complex ducînd la formarea unei mici zone „active" în care toate macromoleculele au trecut în conformaţia mai extinsă. Se generează astfel un curent electric local îndreptat spre exteriorul fibrei prin suprafaţa în repaus şi spre interior prin zona activă, în acest mod propagîndu-se excitaţia.

Teoria celor două conformaţii oferă o bază fizică relativ satisfăcătoare pentru interpretarea calitativă a unui mare număr de rezultate experimentale, însă pînă în prezent nu dispune de o elaborare teoretică pe baze cantitative prin care să poată fi validată.

14.1.4. TRANSMISIA EXCITAŢIEI LA NIVELUL SINAPSELOR

După 1880, S. R a m o n Y C a j a l a stabilit în mod indubitabil faptul că între diferiţii neuroni (ca şi între neuroni şi celulele pe care le inervează) sînt treceri prin zone de *contiguitate*, zone pe care C. S h e r r i n g t o n le-a numit în 1897 *sinapse*. Lunga dispută dintre teoria con-

tiguității și cea a continuității joncțiunilor dintre neuroni și-a avut corespondentul și în ceea ce privește mecanismul de transmitere a excitației prin aceste zone.

Continuitatea funcțională ar implica transmiterea semnalului prin același tip de mecanism care operează la nivelul membranei axonale, deci prin curenții electrici locali, în timp ce discontinuitatea impune considerarea unor mesageri, a unor molecule cu rol de *mediator chimic*, eliberate de către o celulă și care să inducă excitația la nivelul membranei celeilalte celule.

Dovezile acumulate în sprijinul transmisiei chimice sinaptice au impus acest mecanism, dar, în jurul anului 1960, au fost identificate în lanțul nervos abdominal al racului și în sistemul nervos central al unor pești, sinapse de tip electrotonic, în care excitația se propagă prin curenți electrici locali de la o celulă la alta. Astfel de sinapse se caracterizează din punct de vedere structural printr-o apoziție strînsă a membranelor celor două celule, iar din punct de vedere funcțional, prin lipsa timpului de latență, transmisia excitației între cele două celule făcîndu-se într-un timp de pînă la 0,1 ms.

De maxim interes este transmiterea impulsurilor de la neuroni la celule efectorii. Într-adevăr, pînă în prezent cel mai bine este înțeleasă, datorită în special lucrărilor lui J. C. Eccles, P. Fatt, B. Katz, funcționarea sinapselor neuro-musculare. Nu vom intra în detalii referitoare la structura diferitelor tipuri de sinapse și la caracteristicile substanțelor cu rol de mediatori chimici, aceste probleme făcînd obiectul histologiei și respectiv al farmacologiei și fiziologiei. Menționăm numai faptul că morfologia și organizarea chimică a unei sinapse determină caracterul excitator sau inhibitor al funcționării ei, mediatorul chimic putînd fi același. Structura unei sinapse neuro-musculare este reprezentată în figura 91.

În starea de repaus a neuronului presinaptic, mediatorul chimic (acetilcolina — ACh) este sintetizat în terminațiile sinaptice și se strînge sub formă de vezicule cu diametrul de cîteva sute de Å . Aceste vezicule migrează către membrana presinaptică și se atașează de aceasta, procesul de atașare fiind activat de către ionii Ca^{2+} și inhibat de Mg^{2+}. Unele vezicule

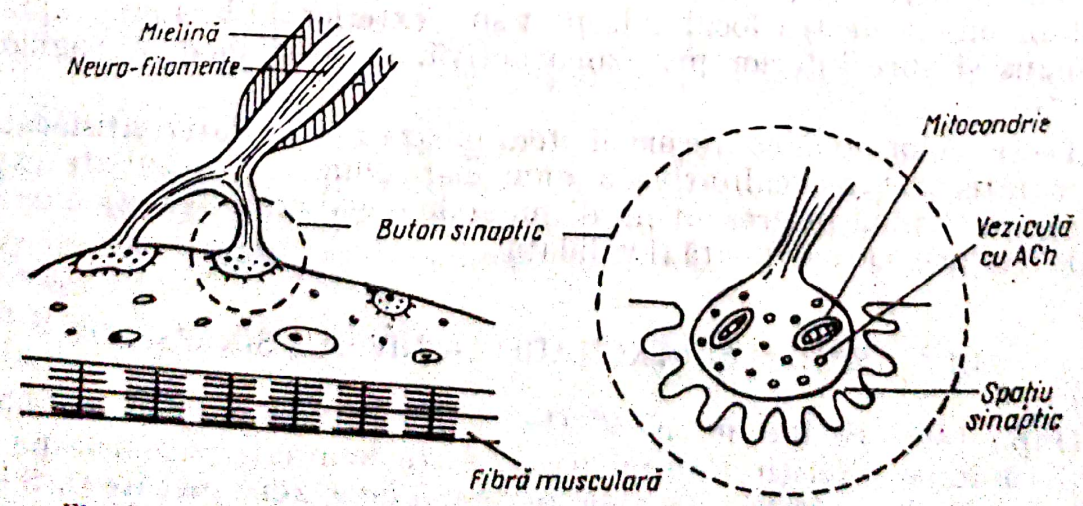


Fig. 91 Schema structurii unei sinapse neuro-musculare (placă motorie).

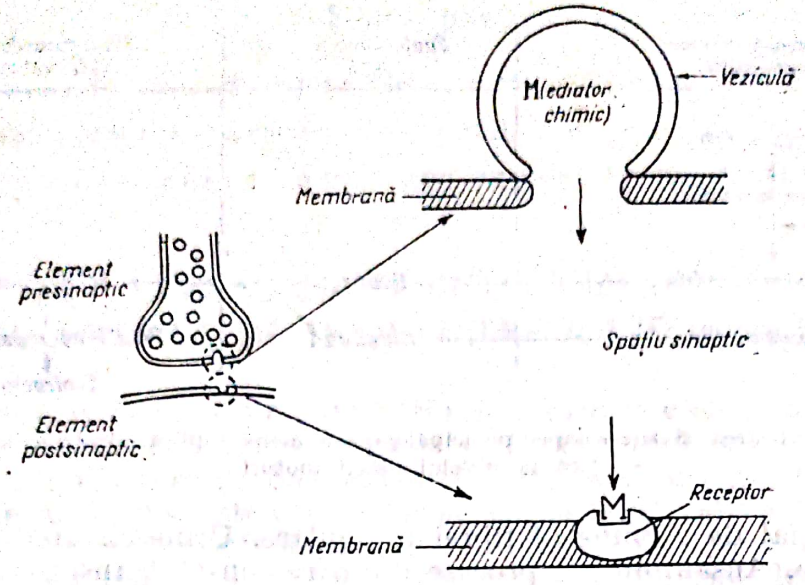


Fig. 92 Reprezentare a eliberării mediatorului chimic din vezicule în spațiul sinaptic.

se sparg în mod aleatoriu, vărsîndu-şi conţinutul în spaţiul sinaptic dintre cele două celule. ACh difuzează prin acest spaţiu de ≈ 220 Å şi se ataşează de anumite molecule receptor prezente pe membrana postsinaptică, inducînd modificări conformaţionale ale receptorului şi deci modificări de permeabilitate ale membranei postsinaptice (fig. 92). Ca rezultat, iau naştere fluxuri ionice care se evidenţiază prin apariţia la nivelul membranei postsinaptice a unor potenţiale miniaturale de numai cîţiva mV, numite mPPM (mini-potenţiale ale plăcii motorii). Amplitudinea acestor mPPM are o valoare constantă sau este un multiplu al acestei valori. Prin injectare de ACh cu o micropipetă s-a constatat că cel mai mic mPPM este produs de către acea cantitate de ACh care este conţinută într-o veziculă, acest fapt exprimînd natura *cuantificată* a emiterii şi acţiunii mediatorului. Pe membrana postsinaptică se găseşte şi enzima acetilcolinesterază (AChE) care hidrolizează ACh, iar colina rezultată difuzează în sens invers prin spaţiul sinaptic, fiind preluată de elementul presinaptic.

Atunci cînd la terminaţiile nervoase presinaptice ajung impulsuri, acestea determină spargerea masivă de vezicule cu ACh care îşi varsă conţinutul în spaţiul sinaptic. Combinîndu-se cu receptorii de pe membrana postsinaptică, se produce un potenţial local de cîteva zeci de mV, numit PPM (potenţial al plăcii motorii) (fig. 93). Cînd PPM depăşeşte o valoare prag (≈ 20 mV), determină apariţia

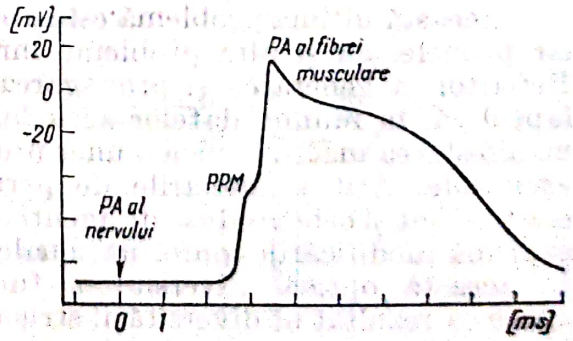


Fig. 93 Variaţia de potenţial înregistrată de un microelectrod plasat în zona postsinaptică (după B. Katz).

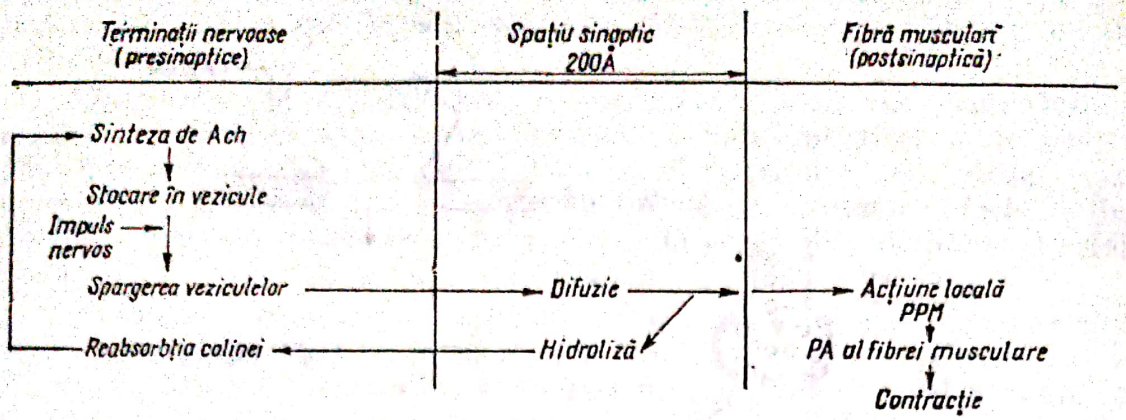


Fig. 94 Localizarea și succesiunea principalelor fenomene implicate în transmisia sinaptică la nivelul plăcii motorii.

unui potențial de acțiune al fibrei musculare. Urmează apoi contracția acestei fibre. Ansamblul de procese din care constă transmisia sinaptică este schematizat în figura 94.

* * *

Pe parcursul acestui capitol au fost discutate principalele aspecte biofizice ale propagării influxului nervos în diferitele etaje, distincte din punct de vedere funcțional, ale neuronilor: soma neuronală, fibra nervoasă (axonul) și sinapsa. Trebuie menționat faptul că funcționarea celulei neuronale nu se reduce la simpla propagare a impulsurilor. De o deosebită importanță teoretică și practică sînt și probleme ca:

a) Activitatea secretorie a celulelor neuronale (neurosecreția). Această activitate implică atît un travaliu de biosinteză cît și un considerabil transport intracelular de substanță.

b) Cuplajul între activitatea metabolică celulară a neuronului și excitabilitate. Prin acest cuplaj s-ar putea explica și autoexcitabilitatea unor neuroni, deci unele bioritmuri electrofiziologice, pe baza reacțiilor ciclice biochimice, deci a unor bioritmuri metabolice.

c) Posibilitatea ca impulsuri electrice tranzitorii, așa cum sînt influxurile nervoase, să determine în neuroni efecte de durată care să constituie baza fizică a memoriei.

Această ultimă problemă este abordată succint în următorul paragraf, iar primele, ca și alte probleme înrudite, depășesc cadrul acestui curs. Referitor la generarea și propagarea influxului nervos, este de remarcat faptul că, în lumina datelor actuale, aceste fenomene fiziologice apar ca manifestarea macroscopică a unor procese ce au loc la nivelul membranelor excitabile. Atît schimbările de permeabilitate sub influența curenților electrici, cît și cele produse de agenți chimici de tipul mediatorilor sinaptici, exprimă modificările conformaționale la nivelul biopolimerilor membranari. În această optică, diversitatea funcțională a membranelor excitabile apare ca rezultat al diversității structurale a acestor membrane, în special în ceea ce privește complexele proteice de pe suprafața lor. Pe aceeași bază pot fi înțelese și eventual chiar anticipate efectele pe care diverși factori medicamentoși sau de altă natură le pot produce asupra neuronilor.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

A.L. Hodgkin: *The Conduction of the Nervous Impulse.* Liverpool, 1964.

B. Katz: *Nerve, Muscle and Synapse.* Mc Graw-Hill, New York, 1966.

I. Tasaki: *Nerve Excitation: a Macromolecular Approach.* Thomas, Springfield, 1968.

14.2. CANALUL NEURONAL : CAPACITATEA DE TRANSMITERE A INFORMAȚIEI

Întreaga informație pe care o ființă o primește din lumea înconjurătoare prin organele sale senzoriale este transmisă sistemului nervos central prin fibre nervoase. Se poate în consecință afirma că întregul sistem nervos este un imens sistem de transmitere și prelucrare a informațiilor primite din lumea înconjurătoare sau internă. Căile de transmitere a informației sînt universale — fibrele nervoase. Vor exista deci fibre nervoase aferente — dendrite și eferente — axoni — ce transmit informația de la celula nervoasă (corpul celular) spre periferie.

Este firesc deci, datorită universalității acestui mod de transmitere, să se pună întrebarea : cum definim canalul neuronal și care sînt parametrii ce îl caracterizează din punct de vedere informațional (cibernetic).

Pentru tratarea acestei probleme vom urmări modul de funcționare a diferitelor componente neuronale și a sinapselor din punctul de vedere al transmisiei informației (fig. 95).

Membrana pericarionului și dendritelor este acoperită cu numeroși butoni sinaptici prin care se realizează sinapse cu terminațiile axonale ale altor neuroni, primind de la aceștia informații. Membrana somatodendritică funcționează ca un traductor (T) sumator (Σ). Traductor (sau codor) deoarece ea stabilește o legătură (printr-o relație exponențială) între

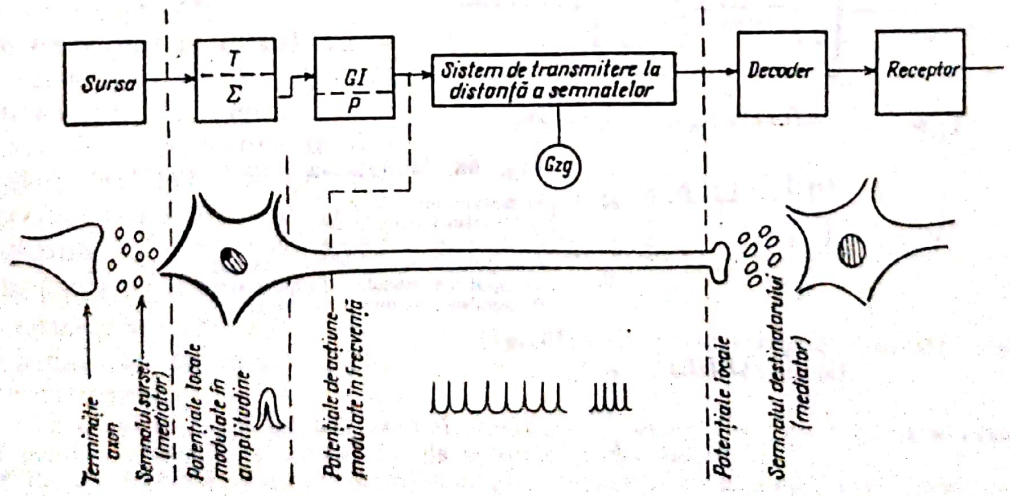


Fig. 95 Canalul neuronal:

T — traductor; Σ — sumator; *GI* — generator de impulsuri; *P* — element de stabilire a pragului de declanșare; *Gzg* — generator de zgomot.

mărimea semnalului electric şi mărimea semnalului chimic, semnal reprezentat de pachetele de molecule de substanţă activă transportat de la membrana presinaptică la membrana postsinaptică. Sumator, deoarece aşa cum s-a arătat potenţialele electrice generate la acest nivel pot să se sumeze atît spaţial cît şi temporal. Sumatorul acţionează asupra unui mecanism de generare a impulsurilor care intră în funcţiune numai dacă se depăşeşte un anumit prag. Acest mecanism îl vom considera localizat la originea axonului (conul de origine). La acest nivel impulsurile generate au amplitudine constantă (legea tot sau nimic) şi prin urmare amplitudinea nu mai este purtătoare de informaţie. În lungul axonului informaţia este transmisă prin variaţia unui parametru temporar — fie numărul de impulsuri într-un interval, fie intervalul dintre impulsuri.

Vom putea deci considera că impulsurile pe fibrele nervoase sînt modulate fie în frecvenţă fie în poziţie (fig. 96). Asupra acestei ipoteze există însă în literatură controverse, fiecare din ipoteze avîndu-şi adepţii săi. În orice caz, indiferent de tipul modulaţiei, trebuie subliniat că sistemele vii folosesc metode de transmitere a informaţiei dintre cele mai puţin sensibile la perturbaţii*. În privinţa perturbaţiilor trebuie să considerăm că ele există şi că sînt determinate de variaţia statistică a transmisiunii sinaptice. În cazul cînd acţionează mai multe fibre pe aceeaşi celulă, perturbaţia poate fi considerată ca fiind dată de combinarea semnalelor sosite pe căi diferite. De asemenea se ştie că axonul în condiţii de repaus descarcă potenţiale de acţiune („spike"-uri) pe care le transmite în lungul lui. Aceste descărcări precum şi fluctuaţiile transmisiunii sinaptice au o distribuţie statistică şi sînt explicate prin faptul că la baza lor stau fluctuaţiile fenomenelor termodinamice (energetice) complexe din neuronul în repaus.

Trebuie subliniat de asemenea faptul că există întotdeauna o relaţie analoagă între mărimea unui excitant care acţionează asupra celulei

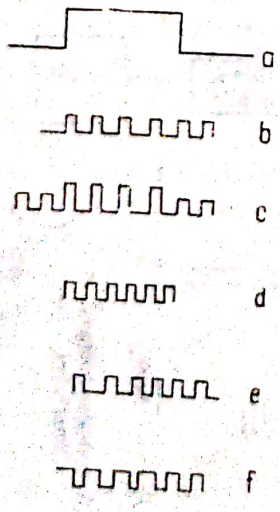


Fig. 96. Modularea impulsurilor:
a) mesajul modulator;
b) impulsuri nemodulate;
c) impulsuri modulate în amplitudine;
d) impulsuri modulate în frecvenţă;
e) impulsuri modulate în poziţie;
f) impulsuri modulate în durată.

* Din figura 96 se poate vedea şi intuitiv că amplitudinea unui impuls este mult mai sensibilă la perturbaţii decît frecvenţa.

Scanned with OKEN Scanner

nervoase şi parametrul temporal (frecvenţa sau intervalul dintre impulsuri) al impulsurilor ce se transmit prin axon. Astfel, dacă considerăm că informaţia este codificată prin intervalul dintre impulsuri există un continuu de valori ale intervalelor, între anumite limite fiziologice determinate de perioada refractară prin care se transmite continuul de valori ale semnalului de intrare.

La extremitatea axonului impulsurile sînt decodate de către un decoder — sinapsa de ieşire. Membrana presinaptică generează potenţiale locale a căror amplitudine este proporţională cu parametrul temporal al impulsurilor ce se propagă prin axon. Tot la acest nivel fenomenul electric este tradus în fenomen chimic. De data aceasta relaţia între mărimea electrică a potenţialului presinaptic şi mărimea chimică, fluxul de substanţă emis de membrana presinaptică există o lege logaritmică (legea inversă celei exponenţiale de la sinapsa de intrare) astfel încît se stabileşte o relaţie constantă între mărimea excitantului şi fluxul de substanţă activă care constituie semnalul de ieşire din neuron (semnalul destinatarului).

Ţinînd seama de definiţia clasică a canalului* vom putea defini în mai multe moduri canalul neuronal (fig. 95):

a) canal = celulă nervoasă; semnalul la intrare = tensiunea de membrană, semnalul de ieşire = secvenţa de impulsuri pe axon;

b) canal = axon; intrare = partea apropiată de somă; ieşire = partea depărtată de somă.

În ambele cazuri va trebui să asociem canalului un generator de zgomot (Gzg în fig. 95) care simbolizează fluctuaţiile statistice ce apar la nivelul sinapselor şi care se traduc în ultimă instanţă prin variaţia parametrului temporar ce conţine informaţia (frecvenţa sau poziţia impulsurilor).

În teoria informaţiei un canal de transmisiune este definit de: alfabetul de intrare (semnalele la intrare), alfabetul de ieşire (semnalele de ieşire) şi de probabilităţile (sau densităţile de probabilitate) condiţionate ale literelor de la ieşire de cele de intrare **.

De exemplu în cazul canalului neuronal = axon (fig. 97) vom putea considera ca semnale la intrare (x_i) frecvenţa medie a impulsurilor, iar ca semnale la ieşire (y_i) frecvenţa instantanee a impulsurilor ***. În lipsa perturbaţiilor este evident că la ieşirea canalului am avea aceleaşi semnale ca la intrare. Cu

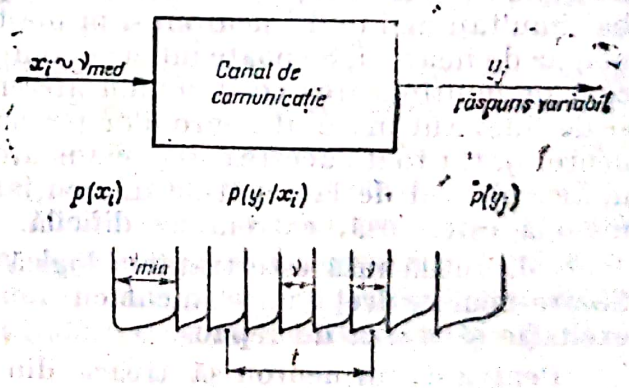


Fig. 97 Parametrii statistici asociaţi canalului neuronal.

* Prin canal se poate înţelege mediul împreună cu aparatura (sau o parte a acesteia) necesară pentru transmiterea semnalelor de la sursă la destinatar.

** Pentru semnale discrete se definesc probabilităţile condiţionate $p[y_i/x_i]$ iar pentru semnale continui densităţi de probabilităţi $p(\vec{y}_j/\vec{x}_i)$.

*** Frecvenţa instantanee se calculează ca fiind inversul duratei distanţei dintre două impulsuri.

Scanned with OKEN Scanner

alte cuvinte întreaga informaţie conţinută în semnalele de la intrare s-ar transmite la ieşire.

În cazul existenţei perturbaţiilor (care este de fapt şi cazul real) este util să se ştie care este informaţia maximă la ieşire. Pentru caracterizarea unui astfel de canal se definesc :

a) Transinformaţia, ca fiind informaţia medie ce se transmite prin canal. Transinformaţia se exprimă în biţi iar cînd valoarea ei este raportată la durata medie a unei litere se exprimă în biţi/s. (În acest ultim caz se mai numeşte şi flux de transinformaţie.)

b) Capacitatea canalului, ca fiind valoarea maximă a fluxului de transinformaţie.

TABELUL 18

Tip de fibră sau structură	Flux de transinformaţie (bit/s)	Capacitatea canalului (bit/s)
Fibră nervoasă (Mac Kay)	1150	1400
Sist. optic pisică	5,5	16
Chemoreceptor	2	6
	6,3	53
Pisică-corp geniculat	11	35

Aplicînd aceste noţiuni de teoria informaţiei s-a putut calcula capacitatea canalului neuronal.

Deşi calculele au fost făcute pe modele simplificate sînt destul de laborioase şi ne vom rezuma la a da cîteva valori calculate pentru diferite structuri neuronale (tabel 18).

14.3. REŢELE NEURONALE : STOCAREA INFORMAŢIEI, MEMORIA

Sistemul nervos poate fi considerat ca o reţea al cărui element este neuronul. Această reţea este foarte complexă ; un neuron excită sau inhibă simultan mai mulţi neuroni şi primeşte semnale, de asemenea, de la un număr de neuroni. Se poate înţelege complexitatea reţelei neuronale, ţinînd cont de multiplicarea conexiunilor aferente şi eferente ale fiecărui neuron şi de numărul mare al neuronilor (creierul uman conţine 14 miliarde de neuroni). Cu toate acestea, reţelele neuronale pot fi tratate în mod matematic, plecînd de la ecuaţiile diferenţiale ale excitaţiei nervoase. Această metodă este, însă, extrem de dificilă.

Mai utilă însă este tratarea logică a reţelelor neuronale, considerînd fiecare neuron drept un element cu numai două stări posibile, starea de excitaţie şi starea de repaus.

Pentru ca un neuron să treacă din starea de repaus în cea de excitaţie, trebuie ca suma în timp sau spaţiu a semnalelor să depăşească un anumit prag. De asemenea, sinapsele sînt considerate a fi fie excitatorii, fie inhibitorii. În sfîrşit, se ia în consideraţie că transmiterea sinaptică produce o întîrziere de 0,5 milisecunde.

În continuare sînt reprezentate cîteva reţele neuronale simple. Neuronul este reprezentat printr-un triunghi, intrările fiind reprezentate ca venind la baza triunghiului. Intrările excitatorii sînt simbolizate prin săgeţi sau linii simple.

Scanned with OKEN Scanner

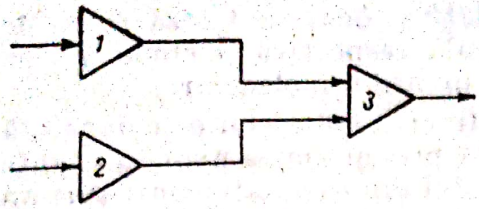


Fig. 98 Reţea de sumare.

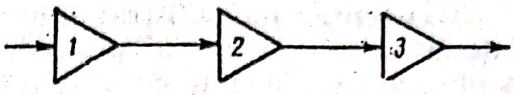


Fig. 99 Reţea de întîrziere.

— Reţeaua de sumare. Pentru ca neuronul 3 să se excite este necesar să primească semnale de la ambii neuroni numerotaţi cu 1 şi 2 (fig. 98).

— Reţea de întîrziere. Pentru ca neuronul 3 să răspundă cu întîrziere la semnalul neuronului 1, se intercalează neuronul 2 (fig. 99).

— Reţea de multiplicare. La un singur semnal produs de neuronul 1, neuronul 6 răspunde de 5 ori la rînd, fiecare răspuns fiind separat de celălalt printr-un interval de 0,5 milisecunde (fig. 101).

— Reţea reverberantă. Deşi primeşte un singur semnal excitatoriu, neuronul 1 răspunde de un număr infinit de ori (fig. 100).

Se pot imagina numeroase alte tipuri de reţele neuronale, pentru recunoaşterea formelor, pentru accentuarea contrastului, reţele instruibile etc. Existenţa acestor reţele în creier a fost demonstrată atît histologic cît şi fiziologic.

Reţelele reverberante joacă un rol important în procesul de memorizare, mai ales în memoria de scurtă durată. Aceste circuite închise (reverberante) se găsesc în special în scoarţa creierului care şi funcţional se dovedeşte a fi porţiunea cu cea mai mare facultate de memorizare. Ele sînt extrem de numeroase în scoarţa cerebrală umană la nivelul căruia „memorizarea" este maximă. Mai mult, s-a văzut chiar că în porţiunea vizuală a scoarţei cerebrale numărul circuitelor închise este mai mic decît în porţiunea auditivă. Lucrul trebuie pus în legătură cu faptul că sunetele desfăşurîndu-se predominant în timp, semnalele care le traduc în creier trebuie să fie „reţinute" mai nuanţat decît semnalele care traduc în creier excitaţiile vizuale. Acest sistem nu trebuie considerat totuşi ca sistemul principal de „memorizare". Un om sau un animal după anestezie profundă — care suprimă temporar activitatea electrică a scoarţei, deci care opreşte circulaţia mesajelor de scurtă durată — nu-şi schimbă comportamentul şi nici nu-şi pierde reflexele condiţionate. Aceste date şi observaţii implică existenţa unor alte sisteme de memorizare care presupun transpunerea mesajelor electrice în modificări structurale (adică forme de memorie fixă).

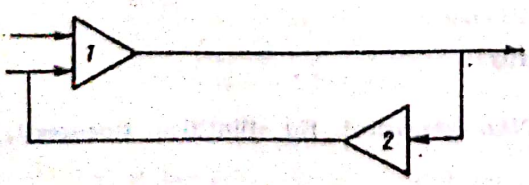


Fig. 100 Reţea de reverberanţă.

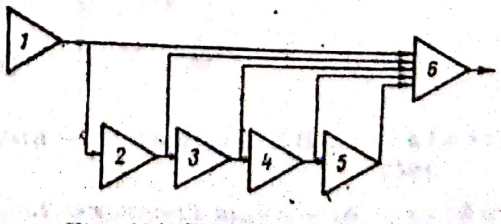


Fig. 101 Reţea de multiplicare.

Un mesaj poate fi stocat (reținut) în 1/10 s. Această viteză mare de memorizare arată că modificarea structurală respectivă trebuie să fie foarte fină și de dimensiuni mici, probabil de ordin molecular.

Existența unui substrat chimic pentru fixarea mesajelor este dovedită și de faptul că „memoria" poate fi modificată prin acțiunea unor substanțe ca plumbul și alcoolul. Știm însă că materialul din care este constituit un neuron (ca dealtfel, materialul din care este făcut organismul în întregime) se schimbă încontinuu. Totuși mesajele fixate în memorie se pot păstra timp de decenii. Aceasta înseamnă că moleculele care se modifică sub influența impulsurilor nervoase pentru a stoca informația au proprietatea de a se reproduce și de a păstra astfel modificarea „imprimată".

Știm de asemenea că în cadrul poziției „excitat" a neuronului există o nuanțare a mesajelor. Aceasta înseamnă că modificările moleculare care păstrează mesajele nervoase trebuie să fie și ele multiple și nuanțate, implicînd deci și existența unor molecule cu o organizare internă complexă și cu multiple variante în ceea ce privește orînduirea spațială a diferitelor componente.

Din cele de mai sus rezultă că moleculele care fixează mesajele trebuie să aibă facultatea de autoreproducere (autosinteză), cu o mare posibilitate de variante spațiale și cu o mare vulnerabilitate la acțiunea alcoolului și plumbului. Singurele care reunesc toate aceste caracteristici sînt nucleoproteinele și se consideră că ele formează substratul chimic al memoriei.

Din punct de vedere electric la baza fixării mesajelor în memorie stau tot rețelele reverberante. Astfel circulația permanentă a unor impulsuri între nucleii A și B duce la permeabilizarea căii AB, ridică reactivitatea neuronilor implicați în circulația AB. Mai mult chiar, repetarea circulației impulsurilor pe circuite neuronale duce la mărirea volumului neuronului și axonului pînă la 147 %, sporește suprafața de contact a 2 neuroni, mărind pînă la de două ori diametrul butonului sinaptic sau formînd falduri sau spini prin care suprafața membranei presinaptice și postsinaptice crește.

Ulterior, se pare că această permeabilizare a circuitului neuronal capătă un caracter definitiv, provocînd modificări chimice ale unor substanțe, în special a nucleoproteinelor. H y d e n consideră că este modificată secvența bazelor în acizii nucleici, ceea ce duce la sinteză de proteine modificate, proteine ce facilitează circulația impulsurilor nervoase preferențial pe anumite căi. Este sigur, dealtfel, că circuitele care stau la baza instinctelor sînt determinate genetic. Capitolul privind explicarea mecanismului memoriei este încă neelucidat, dar rolul acizilor nucleici în acest proces pare a fi important.

Bibliografie

N i c o l a u E., B ă l ă c e a n u C. — *Elemente de Neurocibernetică*. Ed. științifică, București, 1967.

S p ă t a r u A. — *Teoria Transmisiei Informației. Semnale și Perturbații*. Ed. tehnică, București, 1965.

Scanned with OKEN Scanner

14.4. ANALIZORUL OPTIC

Analizorul optic este un sistem biologic complex avînd funcţia de a recepţiona şi analiza informaţii cu privire la forma, dimensiunea, culoarea şi depărtarea obiectelor. Din prelucrările ulterioare ale acestor informaţii rezultă, pe de o parte imagini vizuale ale mediului, pe de altă parte, senzaţii de relief, adîncime a cîmpului, mişcare.

Părţile esenţiale ale întregului sistem se pot vedea pe o imagine schematizată, în figura 102. Ca orice analizor, sistemul optic, sau vizual, are un segment periferic şi un segment central.

Segmentul periferic este reprezentat de cei doi globi oculari *OS* şi *OD*. Segmentul central începe cu stratul celulelor ganglionare din retină şi cuprinde tot restul sistemului, inclusiv aria striată din cortexul cerebral*.

14.4.1. SEGMENTUL PERIFERIC

Structură. Organul receptor al analizorului optic este globul ocular împreună cu celulele senzoriale, conuri şi bastonaşe (fig. 103 şi 104). La om acesta are un diametru de cca 2 cm şi este format din trei învelişuri concentrice, înconjurînd mai multe medii transparente (fig. 103). Privit exclusiv din punct de vedere al opticii geometrice, ochiul este un sistem optic centrat, rezultînd dintr-un ansamblu de dioptri** care separă medii optice izotrope, şi ale căror centre de curbură se găsesc pe o singură dreaptă, axul sistemului.

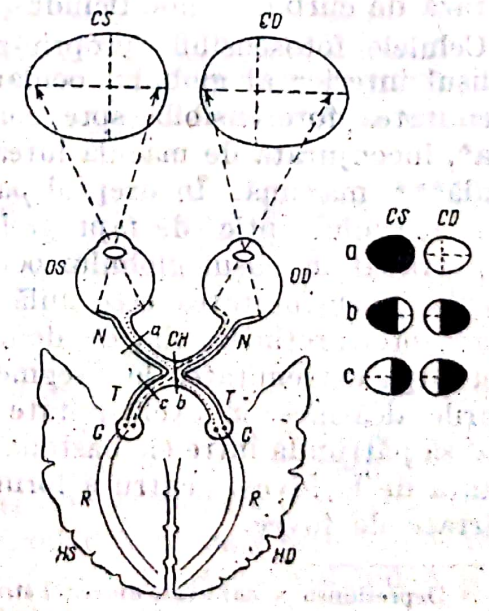


Fig. 102 *Schema căilor de transmisie vizuală* (secţiune orizontală). După Y. Le Grand, 1956.

CS şi CD — *cîmpul vizual* stîng şi drept.
OS şi OD — *ochiul* stîng şi ochiul drept.
N — *nerv optic*; s-au folosit linii întregi pentru fibrele provenite de la hemiretinele temporale (— pentru OS şi — pentru OD) şi linii întrerupte pentru cele provenite de la hemiretinele nazale (... pentru OS şi --- pentru OD).
CH — *chiasma optică*, punct de încrucişare parţială a nervilor optici.
T — *tracturile optice*, cuprinzînd fiecare nervi de la OS şi de la OD.
G — *corpii geniculaţi laterali*, care se găsesc în regiunea posterio-inferioară a talamusului (masă de substanţă cenuşie situată la baza creierului, şi care este locul de sinapsă precorticală a tuturor căilor senzoriale).
HS şi HD — *emisferele cerebrale* stîngă şi dreaptă.
R — *fasciculele geniculocalcarine (numite şi radiaţii optice)*
a—c — diferite leziuni ale căilor de transmisie cărora le corespund scotoamele (scotom = orbire, eventual parţială) reprezentate cu negru pe figura din dreapta.

* Lobul occipital, scizura calcarină.

** Un dioptru este o suprafaţă de separare între două medii transparente cu indici de refracţie diferiţi.

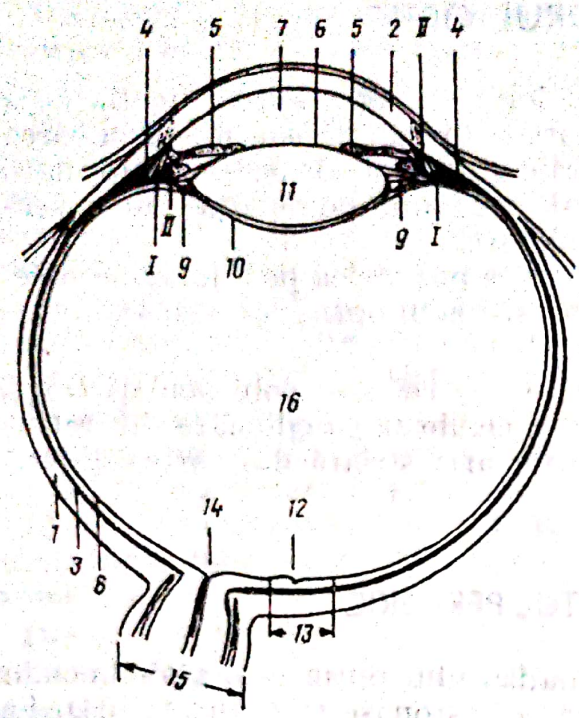


Fig. 103 *Secțiune orizontală prin ochiul uman* (drept). După J. L. Brown, 1965.

1 — *sclerotica*, țesut opac, fibros, elastic; **2** — *coreea transparentă*; **3** — *coroida*, țesut puternic pigmentat în vederea difuzării și absorbției luminii parazite din ochi; **4** — *mușchii ciliari* cu fibre radiale (I), care în stare de repaus, sub acțiunea elasticității proprii stau strînse întinzînd fibrele zonulei (9) și circulare (II) care, prin contracția mușchiului ciliar se string (relaxînd fibrele zonulei); **5** — *irisul*, diafragmă inelară pigmentată (în funcție de cantitatea de pigment este colorată de la albastru la negru); **6** — *pupila*, orificiul central al diafragmei (al irisului), de mărime variabilă, controlată de doi mușchi netezi, un sfincter inelar și un dilator radial, plasați în iris; **7** — *camera anterioară* în care se găsește *umoarea apoasă* (n = 1,336); **8** — *retina*, stratul celulelor fotosensibile (fig. 1,*c*); **9** — *zonula*, sistem de fibre transparente, elastice, ancorate pe de o parte de mușchiul ciliar, și, pe de altă parte, de capsula (10) ce învelește cristalinul; **10** — *capsula cristalinului*, formațiune elastică, transparentă, nestructurată; **11** — *cristalinul*, lentilă asimetrică, biconvexă, din țesut elastic, plată cînd mușchii ciliari sînt relaxați (fibrele întinse ale zonulei întind capsula ce aplatisează cristalinul), bombată cînd mușchii ciliari sînt contractați (fibrele relaxate ale zonulei lasă liberă capsula ce permite cristalinului să se bombeze sub acțiunea propriei elasticități); **12** — *fovea centralis*, regiunea retiniană pe care se formează imaginile obiectelor asupra cărora se fixează privirea; **13** — *macula lutea* (*sau pata galbenă*), regiune perifoveală colorată în galben; **14** — *papila* (*sau pata oarbă*), regiune în care se string axonii celulelor ganglionare din toată retina, alcătuind nervul optic ce străbate tunicile globului ocular în acest punct; **15** — *nervul optic*; **16** — *corpul vitros* (*sau umoarea sticloasă* n = 1,336).

Pupila are un diametru variabil (între 2 și 7 mm) în funcție de cantitatea de lumină ce pătrunde în sistem; diametrul scade pe măsură ce crește intensitatea luminii ce intră în ochi.

Cristalinul, lentilă elastică biconvexă, are posibilitatea de a-și modifica raza de curbură, modificîndu-și în consecință convergența.

Celulele fotosensibile propriu-zise (fotoreceptorii) se află în retină, învelișul interior al globului ocular (stratul 2 în fig. 104), orientate cu extremitatea fotosensibilă spre coroidă. O depresiune axială a retinei, fovea*, înconjurată de macula lutea (pata galbenă)** prezintă o acuitate vizuală*** maximă. În dreptul papilei (pata oarbă), adică zona în care fibrele nervului optic (de fapt prelungirile axonale ale celulelor ganglionare) străbat învelișul globului ocular pentru a se îndrepta spre corpii geniculați, sensibilitatea este nulă datorită lipsei celulelor fotosensibile. Fotoreceptorii retinieni sînt de două tipuri: conuri și bastonașe, numite astfel după extremitatea lor (segment extern) conică, respectiv cilindrică. Conurile alcătuiesc în exclusivitate fovea, rărindu-se spre periferia ei, și lăsînd să pătrundă între ele bastonașe, care se îndesesc pe măsură ce crește distanța de la fovee, pentru a forma în întregime retina în regiunile mai depărtate de fovee.

---

* Depresiunea se datorește absenței straturilor 5—9 (fig. 104). În această regiune se află numai celule fotosensibile. Axonii lor se înclină foarte mult față de normala la retină, îndreptîndu-se spre periferia foveei unde apar celulele bipolare, pentru a realiza sinapsele cu acestea.

** Colorația galbenă a regiunii perifovale se datorește unui pigment galben căruia i se atribuie unele diferențe între vederea foveală și cea laterală.

*** Capacitatea de a percepe detalii.

Scanned with OKEN Scanner

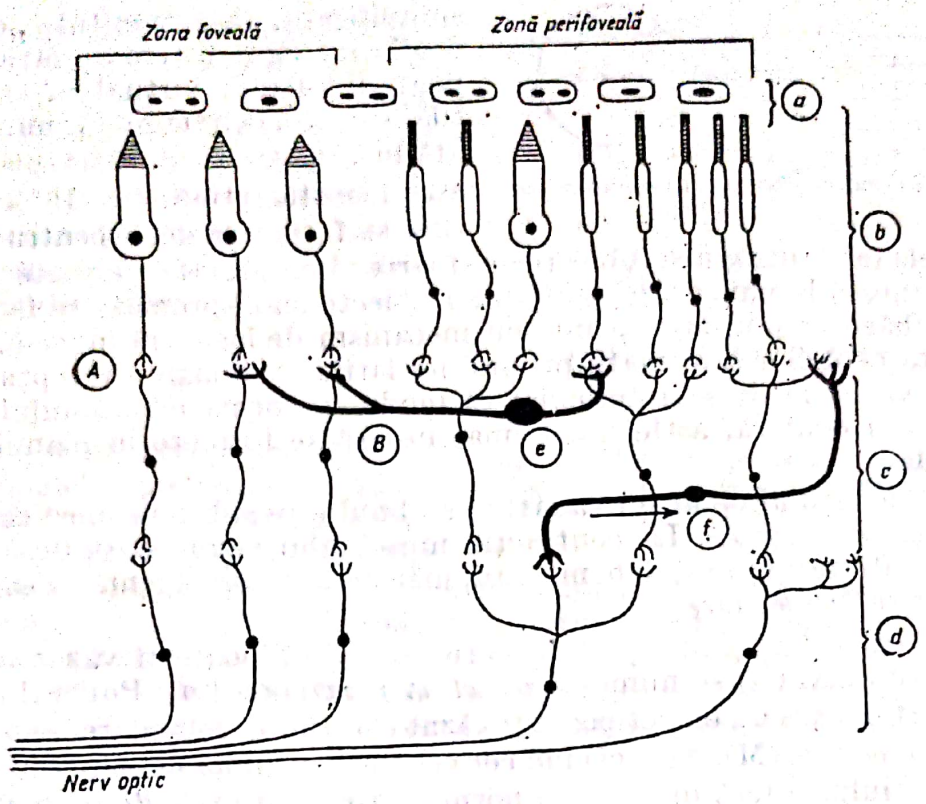


Fig. 104 *Reprezentarea schematică a succesiunii straturilor retiniene**: **a** — *celulele epiteliului pigmentar*, încărcate cu melanină vin în contact cu segmentele externe ale fotoreceptorilor şi trimit prelungiri (procese) ce înfăşoară de jur împrejur terminaţiile fotosensibile ale celulelor receptoare; **b** — *celulele fotoreceptoare* — conuri şi bastonaşe au o repartiţie neuniformă pe calota retiniană; în fovea centrală se găsesc numai conuri. Spre periferia foveei numărul conurilor scade în favoarea bastonaşelor; la periferia retinei sînt numai bastonaşe; **c, d** — *celulele bipolare* din zona foveală realizează legături sinaptice, fiecare cu un singur con şi cu o singură ganglionară; în consecinţă fiecare ganglionară primeşte informaţii de la un singur con. Spre periferia foveei şi în afara acesteia mai multe celule receptoare realizează conexiuni sinaptice cu o singură bipolară. La rîndul lor, mai multe bipolare trimit informaţia către o singură ganglionară. Axonii celulelor ganglionare constituie fibrele nervului optic; **e** — *celulele orizontale* realizează asociaţia laterală între celulelele receptoare; ele fac sinapse cu 6 pînă la 50 de celule fotoreceptoare; **f** — *bipolarele centrifuge* trimit informaţia în sens invers — de la segmentul central spre celulele receptoare; rolul lor este încă puţin studiat.

Prelucrarea semnalelor recepţionate. Semnalele la care este sensibil receptorul vizual sînt radiaţiile electromagnetice avînd lungimea de undă cuprinsă în intervalul 400 nm — 800 nm, intervalul numit regiunea vizibilă a spectrului, deoarece poate genera excitaţia şi senzaţia vizuală.

Prima prelucrare pe care o suferă aceste radiaţii se datoreşte sistemului dioptric al ochiului, care prin structura sa este un sistem de tipul aparatului fotografic sau al camerei de luat vederi. Deoarece ochiul reprezintă un sistem optic complicat, comportînd mai multe suprafeţe de separare între medii cu indici de refracţie diferiţi**, şi de cuburi diferite, trasarea cu precizie a întregului parcurs al razelor luminoase este foarte dificilă. De aceea, studiul funcţionării lui se face mai uşor analizînd o schemă

* Sînt prezentate numai straturile importante din punct de vedere funcţional.

** Cristalinul are şi el o structură neomogenă, fiind format din mai multe straturi concentrice cu indici de refracţie diferiţi.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 105 *Formarea imaginii în ochiul redus.*

simplificată, aşa-numitul „ochi redus"; întregul sistem dioptric ocular poate fi înlocuit virtual printr-o lentilă subţire, convergentă, unică, situată în aer, şi în al cărei plan focal este plasată retina (fig. 105). Pe retină se formează deci (pentru un cristalin relaxat) imaginea obiectelor foarte îndepărtate, situate practic la ∞. Punerea la punct a imaginii unor obiecte mai apropiate se face datorită bombării cristalinului printr-un mecanism de legătură inversă. Ochiul transmite centrilor informaţii privind neclaritatea imaginii recepţionate şi aceasta comandă muşchiului ciliar să modifice forma cristalinului şi deci convergenţa oculară, astfel încît imaginea să se formeze în planul retinei (să fie clară).

Cînd muşchiul ciliar e relaxat, cristalinul este sub tensiunea elastică a zonulei şi se subţiază. La contracţia muşchiului ciliar, cristalinul elastic scapă de sub tracţiune şi se bombează, mărindu-şi convergenţa. Fenomenul se numeşte *acomodare.*

Punctul cel mai apropiat în care un obiect poate fi văzut clar (cu acomodare maximă) se numeşte *punctum proximum* (m). Punctul cel mai îndepărtat în care un obiect poate fi văzut clar (fără acomodare) se numeşte *punctum remotum* (M). Atunci cînd convergenţa mediilor oculare sau dimensiunile ochiului diferă de valorile normale apar defectele de geometrie ale ochiului, *ametropiile.* Ochiul normal este numit ochi *emetrop.* Convergenţa mediilor oculare poate fi modificată, fie din cauza deformării acestora, fie din cauza unor valori ale indicilor de refracţie, diferite de cele normale.

Ametropiile sînt: *miopia* (cel mai adesea cauzată de lungimea exagerată a ochiului), *hipermetropia* (cel mai frecvent datorită unui ochi prea scurt), *presbiopia* sau presbiţia (imposibilitatea de acomodare datorită sclerozării cristalinului) şi *astigmatismul* (suprafeţele cristalinului sau

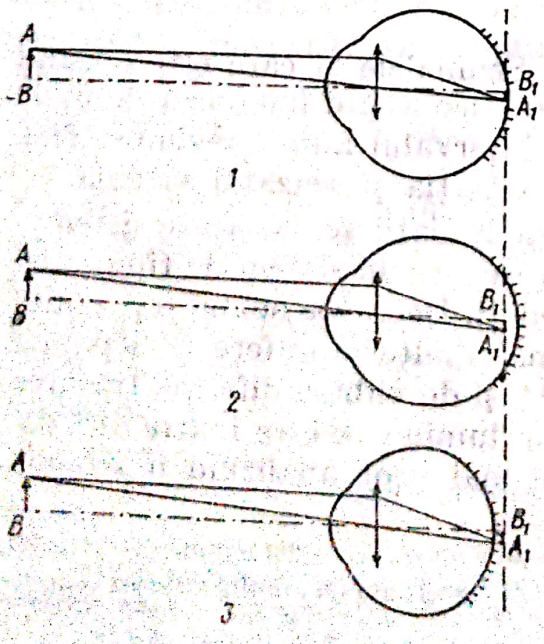


Fig. 106 *Schemă comparativă a formării imaginii unui obiect foarte îndepărtat în ochiul normal, miop şi hipermetrop:*

1 – formarea imaginii în ochiul normal. Imaginea unui obiect foarte îndepărtat, privit cu ochiul relaxat (cristalinul plat), se formează pe retină (focarul lentilei coincide practic cu retina); 2 – formarea imaginii în ochiul miop (ochi alungit). Imaginea obiectului plasat la aceeaşi distanţă ca pentru ochiul normal se formează (pentru un ochi relaxat) în faţa retinei. Imaginea de pe retină e neclară, cristalinul nu se mai poate acomoda (este aplatisat la maxim). Defectul se corectează deci cu o lentilă divergentă; sistemul format de lentila divergentă şi cristalin trebuie să aibă focarul pe retina ochiului miop; 3 – formarea imaginii în ochiul hipermetrop (ochi scurt). Imaginea obiectului plasat la aceeaşi distanţă ca pentru ochiul normal se formează (pentru ochiul relaxat) în spatele retinei. Imaginea de pe retină nu poate deveni clară decît prin acomodare. Defectul se corectează cu o lentilă convergentă; sistemul format de lentila convergentă şi cristalinul aplatisat trebuie să aibă focarul pe retina ochiului hipermetrop.

corneei nu sînt sferice). Formarea imaginilor în ochiul miop sau hipermetrop pot fi urmărite pe figura 106 unde se pun în evidenţă şi posibilităţile de corectare ale lor. Efectele presbiopiei sînt analoage hipermetropiei, corectîndu-se la fel. Astigmatismul se corectează cu lentile cilindrice.

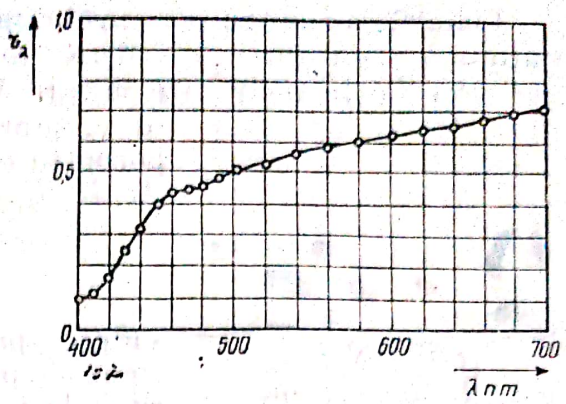


Fig. 107 *Dependenţa factorului de transmisie* τ_λ *al mediilor oculare de lungimea de undă* λ. După Y. Le Grand, 1956.

★

O a doua prelucrare suferită de semnalele luminoase în sistemul periferic este o analiză a lor. În primul rînd, pupila reglabilă delimitează spaţial fluxul de radiaţii incident pe cornee, pe de o parte pentru a asigura un nivel de iluminare optim pentru receptorii retinieni (la iluminări intense, pupilă redusă pentru a ecrana celulele mai sensibile situate periferic, la iluminări slabe, pupilă mare pentru a expune şi conurile), pe de altă parte, pentru a reduce aberaţiile geometrice ale sistemului dioptric al ochiului*.

În al doilea rînd, mediile dioptrice absorb parţial fluxul luminos pătruns, factorul de transmisie** depinzînd într-o oarecare măsură şi de lungimea de undă a radiaţiilor (fig. 107). Deci, o primă analiză se efectuează de către mediile optice ale ochiului asupra lungimii de undă.

★

A treia prelucrare a semnalelor luminoase apare la nivelul celulelor receptoare propriu-zise unde are loc traducerea energiei electromagnetice în energie capabilă să producă influx nervos, şi codificarea semnalelor recepţionate.

Terminaţia celulelor receptoare are o structură specializată pentru recepţia energiei luminoase şi folosirea ei pentru declanşarea excitaţiei. Studiile de microscopie electronică au arătat că atît SEB*** cît şi SEC*** constau din cîteva mii de discuri membranoase aplatizate (fig. 108) ce sînt sediul *moleculelor fotosensibile*. Pigmentul fotosensibil din conuri este diferit de cel din bastonaşe. În bastonaşe se găseşte rodopsină. Pigmenţii din conuri sînt mai puţin cunoscuţi, deoarece sînt greu de izolat.

Bastonaşele au pragul de sensibilitate foarte scăzut (este suficient un singur foton per bastonaş pentru ca să apară senzaţia luminoasă); de aceea cu ajutorul lor se realizează vederea scotopică, adică în lumină slabă. Vederea scotopică este necolorată — în lumină foarte slabă se vede doar alb-negru.

---

* Aberaţii geometrice — deformări ce apar la imagini formate din fascicule largi şi mult înclinate faţă de axul optic.

** Raportul dintre fluxul luminos transmis şi cel incident.

*** SEB segmentele externe ale bastonaşelor; SEC — segmentele externe ale conurilor.

Conurile au pragul de sensibilitate mai ridicat decît bastonaşele; cu ajutorul lor se realizează vederea fotopică sau diurnă. Vederea diurnă este colorată. Întrucît orice culoare X poate fi obţinută prin amestecarea (d. e. suprapunerea unor fluxuri luminoase) în porporţii adecvate a, b, c, a trei culori diferite* A, B, C:

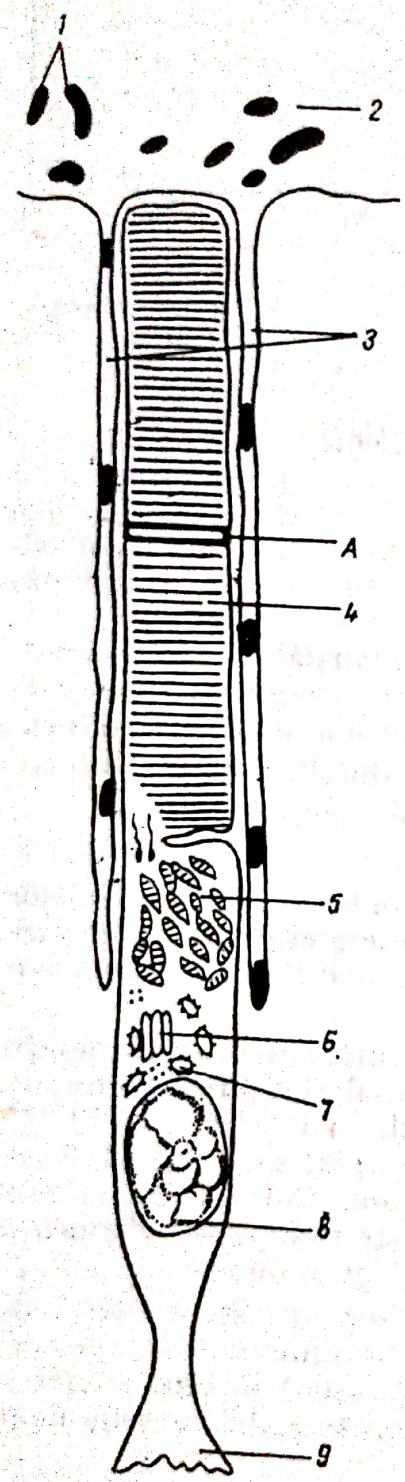
$$X = aA + bB + cC,$$

s-a presupus** că în conuri trebuie să existe trei tipuri de pigmenţi cu sensibilităţi spectrale diferite (de pildă sensibili la roşu, verde şi albastru), iar diferitele senzaţii de culoare ar lua naştere prin sumarea informaţiilor ce vin de la cele trei tipuri de conuri.

Relativ recent (în 1964) a putut fi pusă într-adevăr în evidenţă (în retina unei specii de peşte) existenţa celor trei tipuri de conuri — cu sensibilitate maximă la 480, 560 şi 620 mm.

În retina umană nu s-a putut evidenţia pînă acum decît prezenţa a doi pigmenţi — clorolabul (sensibil la verde) şi eritrolabul (sensibil la galben).

Spre deosebire de pigmenţii din conuri, rodopsina a putut fi izolată încă în secolul trecut şi a fost studiată amănunţit din punct de vedere



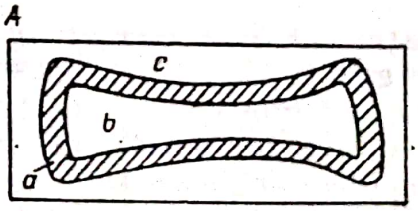


Fig. 108. Repartizarea schematică a celulei fotoreceptoare-bastonaş din retina de broască:

1 = granule de melanină; *2* = porţiune din citoplasma unei celule a epiteliului pigmentar; *3* = procese ale epiteliului pigmentar; *4* = discurile membranare suprapuse ce alcătuiesc structura SEB; *5* = mitocondrii; *6* = complex *Golgi*; *7* = ribozomi liberi şi asociaţi cu membrana; *8* = nucleu; *9* = corp sinaptic; *A* = secţiune longitudinală printr-un disc fotoreceptor;
a = membrana discului, în a cărei structură intră rodopsina;
b = spaţiul intradisc;
c = spaţiul dintre discuri.

* Cele trei culori trebuie să aibă lungimi de undă suficient de depărtate între ele în spectrul vizibil.

** Teoria trivarianţei propusă de Young în 1802 şi reluată de Helmholtz în 1852.

Scanned with OKEN Scanner

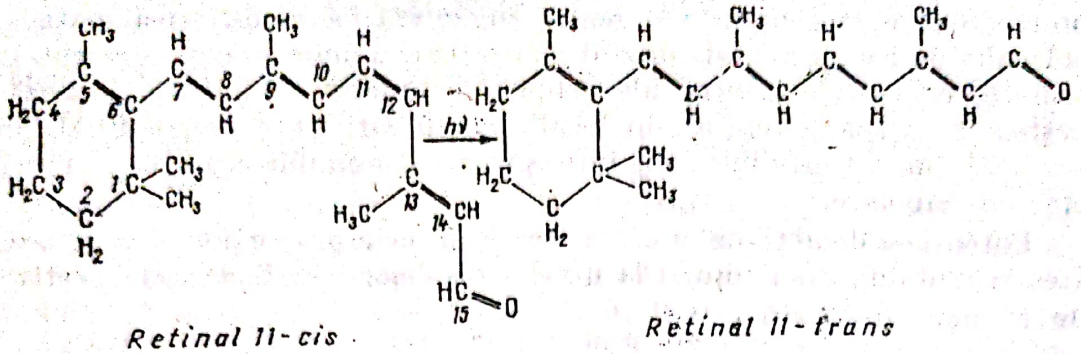


Fig. 109 Sub acțiunea unui foton de lumină are loc izomerizarea retinalului *11-cis* în forma *11-trans*.

chimic. Rodopsina este o fosfolipoproteină ce conține și o grupare cromoforică — aldehida *vitaminei A**, numită *retinal*. Partea fosfolipoproteică a rodopsinei este integrată în structura membranei *discurilor* fotoreceptoare (fig. 108). În molecula de rodopsină intactă cromoforul se află în forma izomeră *11-cis* (fig. 109). Absorbția unui foton hν de lumină duce la izomerizarea retinalului *11-cis* în forma *11-trans* (fig. 109). „Întinderea" catenei laterale a retinalului induce modificări spațiale și în molecula de opsină, modificări ce culminează cu desprinderea retinalului de opsină — descompunerea rodopsinei (fig. 110). Procesul este reversibil; la întuneric rodopsina se reface din *retinal și opsină*.

La desfacerea rodopsinei în retinal și opsină apar modificări intramoleculare în distribuția sarcinilor electrice, care determină o *hiperpolarizare*** a celulei fotoreceptoare (potențial local). Amplitudinea potențialului local este proporțională cu intensitatea luminii incidente.

Faptul că este suficientă o cuantă de lumină pentru a produce excitarea fotoreceptorilor, în timp ce energia necesară hiperpolarizării celulei

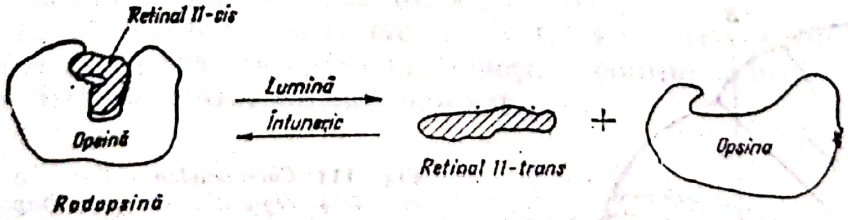


Fig. 110 Descompunerea rodopsinei sub acțiunea luminii și refacerea ei la întuneric.

---

* Vitamina A se mai numește și retinol, iar aldehida se numește în lucrări mai vechi retinen.

** Spre deosebire de terminațiile altor celule excitabile, în care stimulul are ca efect o depolarizare a membranei celulare, terminațiile sinaptice ale celulelor fotoreceptoare se hiperpolarizează.

fotoreceptoare este mult mai mare, sugerează că modificarea spațială a moleculei de rodopsină este doar declanșatoare a unor procese ce recrutează resursele energetice interne ale celulei în vederea schimbării polarizării acesteia (apariția potențialului local). Schimbări lente de potențial, proporționale în amplitudine cu intensitatea stimulului, apar și la nivelul celulelor bipolare.

Potențiale de acțiune, a căror frecvență este proporțională cu intensitatea stimulului, apar numai la nivelul celulelor ganglionare, respectiv în fibrele nervului optic.

★

Al patrulea tip de prelucrări ce apar în retină este codificarea diferitelor caracteristici ale semnalelor luminoase.

Calitatea radiațiilor luminoase este dată de lungimea lor de undă. Codificarea calității se face spațial, în retină existînd, conform teoriei trivarianței, trei tipuri de conuri, fiecare sensibil la altă culoare (un roșu, un verde-gălbui și un albastru).

Intensitatea radiațiilor se codifică în amplitudinea potențialului celulelor retiniene, pînă la terminațiile dendritice ale celulelor ganglionare; la nivelul ganglionarelor, în care apare potențialul de acțiune, codificarea în amplitudine a intensității stimulului trece în codificare în frecvență. Se poate vorbi și de o codificare spațială a intensității luminoase, în măsura în care pragul minim de sensibilitate al bastonașelor, mult mai scăzut decît al conurilor, le permite să transmită semnale de intensități mai reduse (domeniul vederii scotopice), conurile transmițînd numai semnalele intense (domeniul vederii fotopice).

Codificarea locului unde acționează semnalele vizuale (imaginii retiniene) se face spațial, aria strictă din cortexul cerebral avînd o structură ce corespunde punct cu punct retinei (fig. 111).

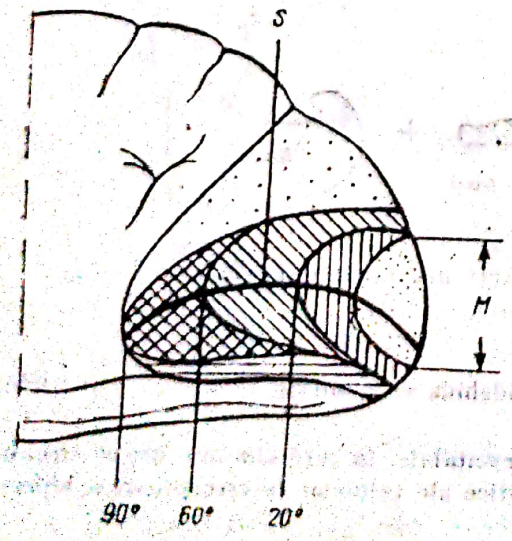


Fig. 111 *Corespondența dintre ariile cerebrale vizuale și regiunile retiniene.* După G u y t o n, 1966.

S = scizura calcarină; *M* = aria corespunzătoare maculei; 20° = limita zonei corespunzătoare calotei retiniene de 20° din jurul foveei; 60° = limita zonei corespunzătoare calotei retiniene de 60° din jurul foveei; 90° = limita zonei corespunzătoare calotei retiniene de 90° din jurul foveei.

Scanned with OKEN Scanner

14.4.2. SEGMENTUL CENTRAL

Structură. Stratul celulelor ganglionare cu care începe segmentul central al analizorului este sediul unor conexiuni nervoase multiple, ale căror tipuri principale se pot vedea pe figura 104. Legăturile individuale conbipolară (A pe figura 104) se găsesc numai în aria centrală a foveei. Pe măsură ce creşte depărtarea de centrul foveei, apar legături multiple (B pe fig. 104), o bipolară polisinaptică primind informaţii de la mai multe conuri şi chiar bastonaşe (la periferia retinei numai de la bastonaşe).

Celulele ganglionare sînt şi ele de două tipuri — individuale, realizînd conexiuni directe cu o singură bipolară (centrul foveei), şi difuze, care realizează sinapse cu mai multe bipolare.

Fibrele nervului optic, axonii ganglionarelor, au terminaţiile în corpii geniculaţi (fig. 102); ele sînt formate din 5 —6 extremităţi în formă de bulb, fiecare atingînd o celulă a corpului geniculat. Axonii acestor celule formează fibrele radiaţiilor optice care ajung la aria vizuală a cortexului cerebral.

Transmiterea şi prelucrarea informaţiilor. Transmiterea informaţiilor în segmentul central se face sub forma propagării influxului nervos, începînd de la nivelul celulelor ganglionare, legate sinaptic, prin intermediul bipolarelor, de cele senzoriale. Axonii ganglionarelor răspund după legea tot sau nimic, codificarea semnalelor se face în această porţiune, în frecvenţă.

În stratul bipolarelor apar primele prelucrări de informaţie: grupări de informaţii (prin celulele polisinaptice), corelări (prin celulele de asociaţie, *e* pe fig. 104) şi legături inverse (prin celule centrifuge, *f* pe fig. 104). Acest strat reduce mult numărul de fibre transmiţătoare, reducerea accentuîndu-se la nivelul sinapselor cu ganglionarele.

În chiasma optică, unde apar încrucişările parţiale ale fibrelor nervului optic provenite de la hemiretine diferite (fig. 102), au loc şi o serie de prelucrări legate de vederea spaţială (relief, adîncime).

În corpii geniculaţi se realizează un releu multiplicator al fibrelor nervilor optici. Fiecare fibră a nervilor optici are 5—6 terminaţii care se leagă sinaptic cu tot atîtea celule din corpii geniculaţi. Din releu pleacă deci spre cortex mai multe fibre decît sosesc de la retină.

Analiza finală şi integrarea se fac la nivelul ariei striate din cortex. Tot în cortex se realizează şi o serie de interacţiuni complexe între sistemul vizual şi alte sisteme senzoriale sau motorii.

Bibliografie

Feynman R.— *Fizica Modernă.* Vol. I, Cap. 35 şi 36. Ed. tehn., Buc. 1970.

Graham A.C. (Editor)— *Vision and Visual Perception.* John Wiley & Sons. Inc., New York— London — Sydney. 1965.

Grigorovici R. Oncescu M,— *Mărimi şi Unităţi în Fizică.* Vol. II, Cap. 10., Ed. tehn. Buc. 1958.

Le Grand Y. *Optique Physiologique.* Vol. II şi III. Ed. de la „Revue d'Optique" — Paris, 1956.

Scanned with OKEN Scanner

14.5. ANALIZORUL AUDITIV

14.5.1. SEMNALE ACUSTICE

Mărimea fizică recepţionată şi prelucrată de sistemul auditiv pentru realizarea percepţiei auditive este vibraţia mecanică a mediului înconjurător în limitele de 16—20 000 Hz. În cele ce urmează vom numi vibraţiile mecanice din această bandă de frecvenţe drept „semnale acustice", indiferent de locul unde sînt analizate — sursă, traseu, ureche. Semnalele acustice produc în analizorul auditiv sunete, mărimi subiective ce formează percepţia auditivă. Vom denumi în cele ce urmează drept „acustice" toate mărimile fizice obiective şi „sonore" toate mărimile subiective.

Din punct de vedere subiectiv, lumea sonoră a omului se compune din zgomote, muzică şi vorbă articulată. Graniţele dintre caracterele fizice ce formează senzaţii sînt arătate în figura 112.

Lanţul de prelucrări informaţionale prin care spectrul semnalelor acustice este analizat pentru a se obţine senzaţia de zgomot, muzică sau vorbă articulată, este următorul:

Semnalele acustice de bandă largă (10 octave), captate de pavilion şi conduse de ductul auditiv, pun în vibraţie membrana timpanală. Urechea medie realizează adaptarea impedanţei de ieşire a urechii exterioare la impedanţa de intrare a urechii interne, jucînd în acelaşi timp rolul unui atenuator cu o dinamică reglabilă între zero şi cca 100 dB. Urechea internă, prin intermediul unor unde progresive, face analiza F o u r i e r a semnalului acustic complex printr-o etalare spaţială în lungul membranei bazilare a frecvenţelor componente, permiţînd astfel aparatului lui C o r t i să realizeze codarea spaţială a înălţimii tonale. Potenţialele de acţiune ale celulelor ciliate excitate sînt conduse apoi în cortex unde sînt aranjate după acuitate pe linii şi după intensitate pe coloane. Printr-o prelucrare neuronală, necunoscută încă în esenţa ei, rezoluţia tonală subiectivă, la nivelul cortexului, este crescută mult dincolo de rezoluţia mecanică pe membrana bazilară.

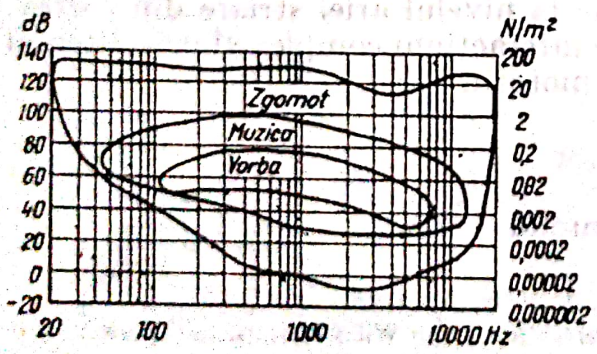


Fig. 112 Domeniul intensitate-frecvenţă ocupat de semnalele acustice.

In abscisă este reprezentată frecvenţa iar în ordonată puterea şi/sau presiunea acustică.

Pentru înţelegerea noţiunilor de spectru, dinamică exprimată în dB, adaptare de impedanţe, analiză F o u r i e r, etalare spaţială a spectrului, unde progresive etc., vom prezenta noţiuni sumare privind structura spectrală a semnalelor acustice.

Scanned with OKEN Scanner

14.5.2. STRUCTURA SPECTRALĂ A SEMNALELOR ACUSTICE

Conform unei teorii stabilite de către matematicianul F o u r i e r, orice funcţie temporală* este formată din suprapunerea (fuziunea) unui număr de sinusoide pure. Prin compunerea unui număr de vibraţii sinusoidale cu frecvenţe, amplitudini şi decalaje dozate corespunzător, se poate obţine orice curbă dorim, indiferent că ea reprezintă electroencefalograma unui om sau şanţul de pe un disc cu muzică pop. Atît electroencefalograma înscrisă pe hîrtie cît şi şanţul de pe discul de patefon reprezintă sub formă „îngheţată" evoluţia unor funcţii temporale reprezentate în domeniul timp (pe scara timpului). Putem însă reprezenta funcţiile temporale de mai sus şi în domeniul frecvenţă (fig. 113), domeniu în care frecvenţele sinusoidale componente apar ca segmente de dreaptă avînd înălţimea egală cu amplitudinea maximă şi fiind amplasate pe abscisă în dreptul frecvenţelor proprii. Numim „spectru", ansamblul frecvenţelor sinusoidale componente ale semnalului acustic complex. Reprezentarea în domeniul frecvenţă ne pune în evidenţă dintr-o dată „spectrul" sau compoziţia

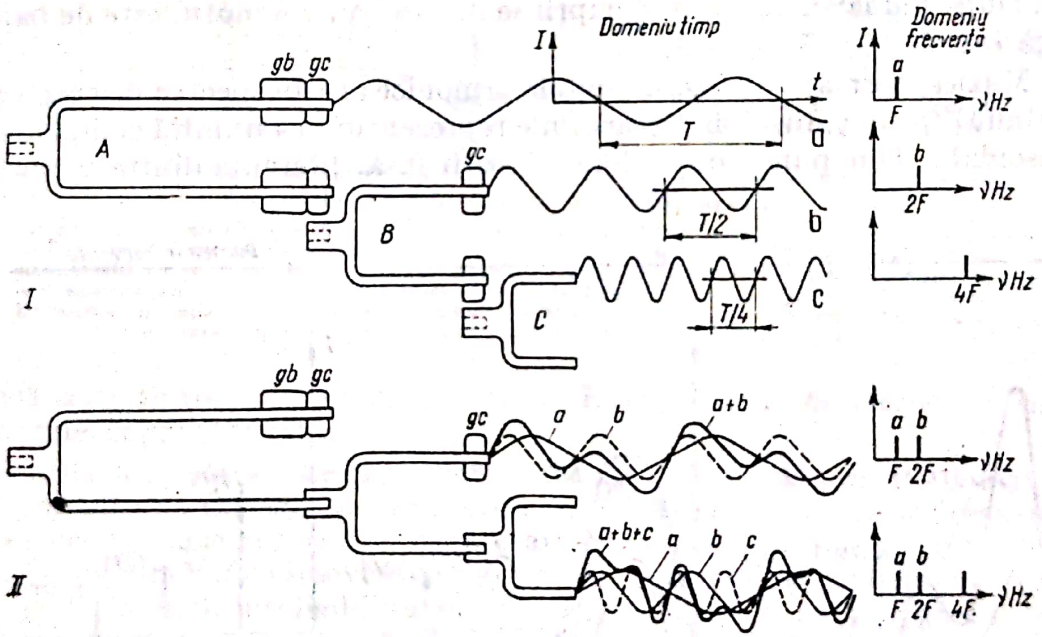


Fig. 113 Compunerea vibraţiilor sinusoidale armonice:

Trei diapazoane *A*, *B* şi *C* vibrează independente (113/I) sau cuplate (113/II). Greutatea piesei *gc* este egală cu greutatea diapazonului *C*, iar a piesei *gb* cu greutatea diapazonului *B*. Astfel încît prin înlocuirea lor cu diapazoanele respective, dinamica sistemelor rămîne neschimbată. Lungimea diapazoanelor este astfel aleasă încît, cu piesele *gc* şi *gb* montate, frecvenţele de oscilaţie să fie *F*, *2F* şi *4F*. În aceste condiţii se spune că diapazonul *A* vibrează pe fundamentală (sau armonica întîi), diapazonul *B* pe armonica a doua (*2F*), iar diapazonul *C* pe armonica a patra (*4F*).
În figura 113/I diapazoanele vibrează independent, descriind pe o hîrtie în deplasare nişte sinusoide cu perioadele *T*, *T/2* şi *T/4*. Sinusoidele reprezintă legea de mişcare a diapazonului în domeniul timp. În dreapta figurii este arătată legea de mişcare a diapazonului în domeniul frecvenţă. Aici, fiecare sinusoidă apare ca o linie amplasată la frecvenţa corespunzătoare, avînd mărimea egală cu amplitudinea maximă a vibraţiei diapazonului.
În figura 113/II sînt arătate formele pe care le capătă prin însumare mişcările diapazoanelor cuplate. Figura 113/II reprezintă un caz particular: frecvenţele componente sînt armonice (1, 2 şi 4*F*), au amplitudinile oscilaţiilor egale şi sînt în fază (vibraţiile au pornit în acelaşi moment). Semnalele acustice reale sînt formate în mod obişnuit, din componente cu amplitudini diferite, care nu sînt în fază şi între frecvenţele cărora raportul nu mai este un număr întreg.

* Numim funcţie temporală expresia matematică a evoluţiei unei mărimi fizice în timp.

Scanned with OKEN Scanner

spectrală a unei funcţii, dar nu ne dă informaţii asupra decalajului existent între componente.

Din figura 114 vedem însă că şi faza sau, cu alte cuvinte, decalajul dintre componente joacă un rol în forma pe care o capătă rezultanta compunerii lor. Trei sinusoide cu frecvenţele F, $2F$ şi $3F$ pot da prin compunerea lor două curbe complet diferite, dacă faza dintre ele diferă.

Ascultînd cele două semnale, atît de diferite între ele ca formă, urechea nu le poate deosebi întrucît analizorul auditiv analizează spectrul semnalului în domeniul frecvenţă, domeniu în care ambele sînt identice. Pentru că analiza componentelor spectrale se numeşte analiză Fourier şi pentru că trecerea din domeniul timp în domeniul frecvenţă sau invers se numeşte transformare Fourier directă, respectiv inversă, se spune că urechea internă face analiza Fourier a semnalelor acustice recepţionate. Avînd aceste cunoştinţe, putem defini obiectiv zgomotul, muzica şi vorba articulată.

Zgomotul este semnalul acustic cu spectru continuu. Aceasta înseamnă că distanţa dintre componentele spectrale este infinit mică şi deci, pe domeniul său de existenţă, zgomotul conţine toate frecvenţele posibile. După numărul de octave* cuprinse în spectru, zgomotul este de bandă largă sau de bandă îngustă.

Muzica formată din aşa-numitele armonice are un spectru discret (discontinuu) format din linii, fiecare linie reprezentînd o anumită componentă sinusoidală. Din punct de vedere subiectiv însă, diferenţa dintre zgomot şi

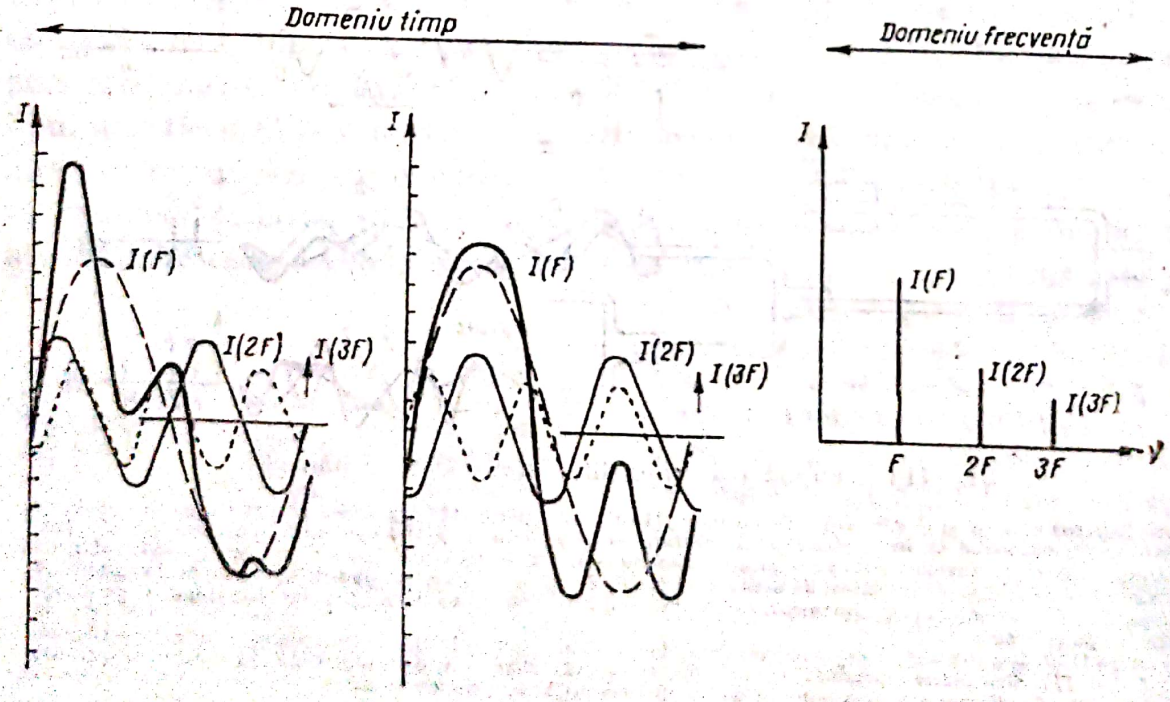


Fig. 114 Influenţa defazării:
Aceleaşi frecvenţe componente: F, $2F$ şi $3F$ dau, în domeniul timp, semnale acustice complet diferite dacă faza dintre ele diferă. $I(F)$, $I(2F)$ şi $I(3F)$ reprezintă amplitudinile componentelor, rămase constante în cele două situaţii.

* Numim octavă intervalul de semnale acustice în care frecvenţa se dublează.

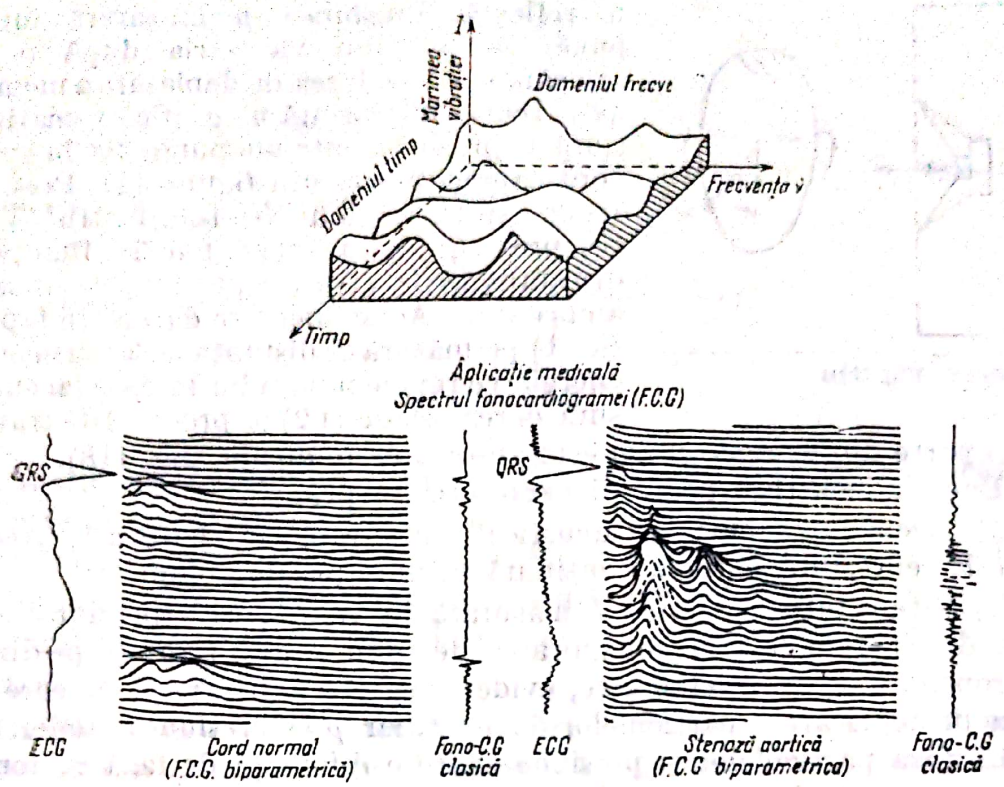


Fig. 115. Reprezentarea biparametrică (intensitatea în funcție de timp și de frecvență) a structurii unui semnal acustic:

Semnalul acustic este reprezentat ca o suprafață. Secționarea suprafeței cu un plan paralel cu axa timpului dă curba care reprezintă semnalul în domeniul timp (intensitate-timp); secționarea suprafeței cu un plan paralel cu axa frecvenței dă curba care reprezintă semnalul în domeniul frecvenței. Reprezentarea biparametrică, avînd relief, ne dă o imagine mult mai cuprinzătoare și mai pregnantă asupra fenomenului. De exemplu aplicația medicală în care sînt reprezentate electrocardiograma clasică și fonocardiograma în reprezentare biparametrică a unui cord normal și a unui caz de stenoză aortică.

muzică nu este tot atît de netă și clară. Există o zonă de trecere în care zgomotele capătă tonalitate.

Vorba articulată este un amestec de zgomot și muzică în continuă stare tranzitorie. Consoanele reprezintă zgomote slabe în banda de frecvențe înalte, iar vocalele reprezintă sunete armonice mai puternice, cu spectru discontinuu, în banda frecvențelor joase. Vorba articulată nu are stări staționare, astfel încît inteligibilitatea vorbei articulate nu poate rezida într-o eventuală structură spectrală staționară, ci în dinamica variației acestei structuri în timp. Din această cauză reprezentarea vorbei articulate într-un sistem intensitate/timp sau intensitate/frecvență este lipsită de semnificație și se utilizează reprezentarea biparametrică, adică intensitatea în funcție de frecvență și de timp, simultan (fig. 115).

14.5.3. PROPAGAREA SEMNALELOR ACUSTICE

Să ne imaginăm un difuzor de radio montat pe panoul unei cutii. Membrana difuzorului vibrează în sensul săgeților (fig. 116). Compresiile și destinderile produse în exteriorul cutiei se propagă sub forma unor unde acustice pînă se lovesc de obstacole, care parțial le absorb și parțial

Scanned with OKEN Scanner

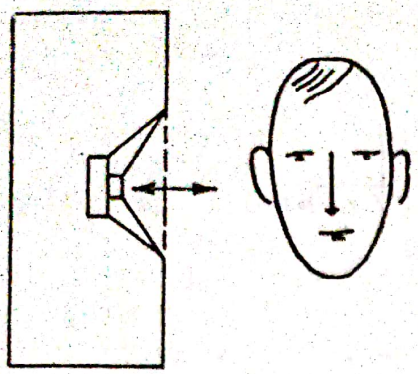


Fig. 116

le reflectă. Presiunea p măsurată într-un punct al mediului va varia după o lege asemănătoare cu legea de deplasare a membranei. Dacă reprezentăm grafic variaţia în timp a presiunii într-un punct fix în spaţiu, vom căpăta curba din figura 117. Presiunea sonoră se măsoară în Newtoni/metru². Variaţia presiunii unui sunet pur în funcţie de distanţa de la sursă, reprezintă o sinusoidă amortizată. Acest lucru se datoreşte faptului că : 1) pe măsură ce distanţa de la sursă creşte, energia ce revine punctului în care facem măsurătoarea scade şi 2) în procesul de transmitere o parte din energia undei este absorbită de mediu (fig. 118).

Energia acustică poate fi caracterizată prin :

a) „Densitatea energiei acustice" măsurată în jouli/m³. Această expresie reprezintă energia conţinută în unitatea de volum.

b) Intensitatea acustică I măsurată în W/m²; ea reprezintă cantitatea de energie ce trece în unitatea de timp şi de suprafaţă pe direcţia de propagare a vibraţiei şi este, evident, egală cu $I = v \cdot p$, în care v = viteza de deplasare a particulelor de aer *, iar p = presiunea undei. Cînd între viteza particulelor şi presiune apare o diferenţă de fază φ, formula devine ca şi în electricitate $I = v \cdot p \cdot \cos \varphi$. În analogia fenomenului acustic cu cel electric, v joacă rolul intensităţii curentului, măsurată în A m p e r i, presiunea p, a diferenţei de potenţial măsurată în Volţi, iar I a puterii exprimată în Watt. Analogia însă merge mai departe; astfel putem scrie că după cum în electricitate $U = ZI$**, în acustică $p = V \rho c$ unde ρc reprezintă impedanţa Z. Ea este formată din ρ = masa specifică a fluidului şi c = viteza sunetului în fluidul respectiv. În baza acestei analogii, produsul ρc se numeşte în acustică „impedanţa acustică". Ea

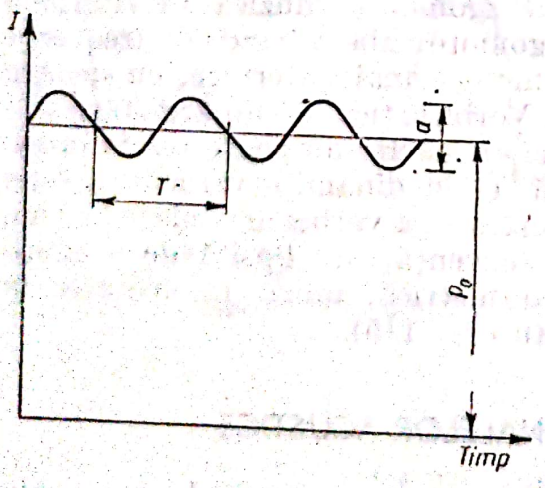


Fig. 117 Variaţia de presiune într-un punct fix în spaţiu, care caracterizează un semnal acustic :

p_0 reprezintă presiunea atmosferică – T reprezintă perioada iar a reprezintă variaţia de presiune între compresia şi destinderea maximă. Valoarea presiunii atmosferice este mult mai mare decît variaţia presiunii acustice. Dacă diagrama ar reprezenta, la scară, semnalul acustic produs de un avion aflat la o distanţă de 5 m, atunci variaţia acustică ar avea o amplitudine de a = 1 mm în timp ce p_0 ar avea pe diagramă valoarea de un metru.

* A nu se confunda v = viteza de deplasare a particulelor aflate în vibraţie în jurul unui punct fix în spaţiu, cu c = viteza sunetului = viteza de deplasare a impulsului.

** Legea lui Ohm în curent alternativ conţine impedanţa Z în loc de rezistenţa R.

Scanned with OKEN Scanner

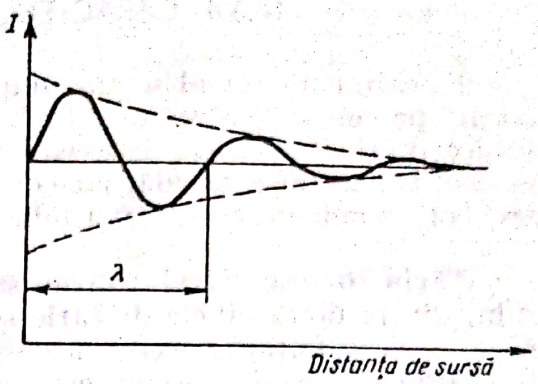


Fig. 118 Variația de presiune în funcție de distanța de la sursă:

Amortizarea se face după un decrement logaritmic. Distanța dintre două puncte identice, care în reprezentarea variației presiunii în funcție de timp reprezenta perioada, în reprezentarea presiunii în funcție de distanță devine lungimea de undă λ. Ea este legată de perioadă prin relația $\lambda = CT$, în care C este viteza sunetului. Reiese deci că același semnal acustic are λ diferit după mediul în care se propagă.

este caracteristică mediului în care se propagă sunetul și joacă un mare rol în transferul de energie dintr-un mediu într-altul.

c) Puterea acustică măsurată în W. Spre deosebire de intensitatea acustică, care reprezintă energia pe unitatea de suprafață în unitatea de timp, puterea acustică reprezintă putere și se exprimă în W fără a mai fi raportată la suprafață.

Decibelul (dB, adică o zecime de Bell) este o unitate de măsură împrumutată din electrotehnică și reprezintă logaritmul unui raport dintre mărimea pe care vrem să o exprimăm și o mărime de referință. Se întrebuințează logaritmul raportului deoarece în acustică gama puterilor care prezintă interes este de un milion de miliarde la unu (10^{15}:1). Mărimea de referință este 10^{-12} Watt, astfel încît „nivelul puterii acustice" (NPA) este definit ca

$$\text{NPA} = 10 \log \frac{\text{W}}{10^{-12}} \text{dB } re\ 10^{-12} \text{ unde}$$

W = puterea acustică în Watt, logaritmul este în baza 10 iar *re* înseamnă referitor la puterea de 10^{-12} W. Nivelul în dB al puterii acustice W poate fi calculat după formula NPA = 10 log W + 120 întrucît mărimea de referință 10^{-12} W corespunde la −120 dB. Decibelul fiind o măsură a unui raport este utilizat și pentru măsurarea nivelului presiunii acustice sau chiar pentru măsurarea nivelului senzației sonore. Bineînțeles, în aceste cazuri mărimile de referință nu mai sînt puteri, iar formulele de calcul sînt transformate conform mărimilor măsurate. Astfel, mărimea de referință a presiunii acustice este de 20 micronewtoni pe metru pătrat (20 μN/m²), iar nivelul presiunii acustice (N *pr* A) este $\text{N } pr \text{ A} = 20 \log \frac{pr}{0{,}00002} \times$ × dB *re* 20 μN/m², unde *pr* este media pătratică a presiunii, exprimată în N/m².

Scanned with OKEN Scanner

14.5.4. CARACTERELE PERCEPȚIEI SONORE

Fiecare caracter al semnalului acustic este interpretat într-un anumit fel în percepția auditivă. Astfel, intensitatea acustică are corespondent subiectiv tăria sonoră, frecvența semnalului acustic are corespondent subiectiv înălțimea tonală, iar compoziția spectrală a semnalului acustic are corespondent subiectiv timbrul sonor.

Tăria sonoră. Nivelul tăriei sonore, obținut prin logaritmarea raportului dintre două nivele de tărie se exprimă în soni. În această determinare cu zero flotant, asemănătoare cu sistemul de măsurare a nivelului intensității acustice, sonul este echivalent decibelului. Dar pentru că urechea are o sensibilitate diferită pentru diferitele frecvențe, un semnal acustic de 10 decibeli intensitate, de exemplu, va fi auzit destul de puternic dacă are 3 000 Hz, va fi auzit la limită dacă are 450 sau 14 500 Hz și nu va fi auzit deloc dacă va fi sub 450 sau peste 14 500 Hz. Din acest motiv, sonul, fiind o unitate ce nu ține cont de sensibilitatea diferită a urechii, nu este utilizat și s-a creat o nouă unitate a tăriei sub care auzim sunetul, fonul. Fonul este unitatea care arată că tăria unui sunet cu o frecvență oarecare este egală cu tăria sunetului de 1 000 Hz de intensitate acustică cunoscută. Pentru 1 000 Hz și numai pentru această frecvență, numărul de foni este egal cu numărul de dB. În figura 119 este reprezentată relația dintre nivelul de intensitate acustică în funcție de frecvență pentru diferite nivele de tărie sonoră, iar în figura 120 este reprezentat nivelul de tărie sonoră în funcție de frecvență pentru diferite nivele de intensitate acustică. Aceste figuri reprezintă rezultatul statistic obținut prin încercări pe un mare număr de ascultători diferiți și reprezintă sensibilitatea medie. Curba zero foni din figura 119 reprezintă pragul inferior al sensibilității sonore în funcție de intensitatea acustică în dB și frecvență și se numește „audiograma standard".

Înălțimea totală. Corespondentul subiectiv al frecvenței semnalului acustic, ν_1 este înălțimea tonală I_t. Există o relație directă între ν și I_t. Din acest motiv se întrebuințează și pentru senzație, aceeași unitate de măsură Hz.

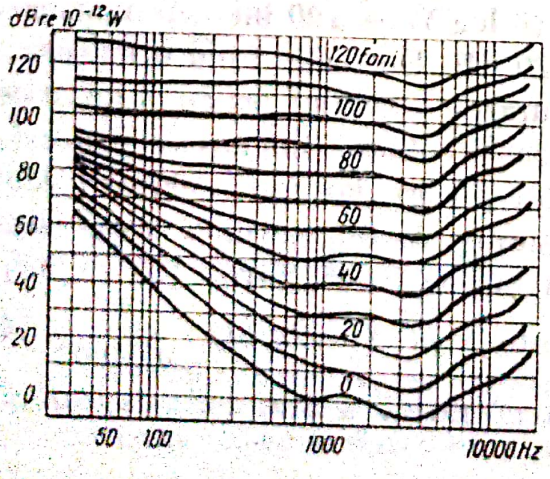


Fig. 119 Nivelul de intensitate acustică în funcție de frecvență pentru diferite nivele de tărie sonoră:

Curba de zero foni reprezintă pragul sensibilității și se numește audiograma standard. Pentru a putea fi auzit la limită, un semnal de 1 000 Hz trebuie să aibă o putere de 10^{-12} W, în timp ce un semnal de 100 Hz trebuie să fie de 10^4 ori mai puternic, adică să aibă 40 dB. În schimb, în zona 2 000 ÷ 4 000 Hz, unde sensibilitatea urechii este mai mare decît pentru zona de 1 000 Hz, puterea necesară va fi mai mică decît 10^{-12} W, deci vom lucra cu dB negativi. Pentru că toate punctele de pe o curbă sînt percepute cu aceeași tărie sonoră, ele se numesc curbe de egală tărie.

Scanned with OKEN Scanner

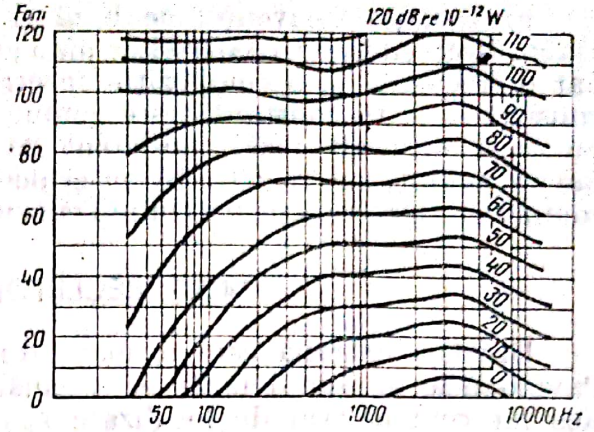


Fig. 120 Nivelul de tărie sonoră în funcţie de frecvenţă, pentru diferite nivele de intensitate acustică:

Curbele reprezintă tăria sonoră cu care este auzit un semnal acustic care îşi păstrează intensitatea constantă dar îşi schimbă frecvenţa. Dacă alura curbelor din figura 8 reprezintă variaţia puterii fizice în funcţie de frecvenţă pentru obţinerea unei senzaţii de o anumită tărie, alura curbelor reprezintă inversul puterii necesare, adică sensibilitatea urechii în funcţie de frecvenţă.

Timbrul. Sistemul auditiv are capacitatea de a recunoaşte sursa după caracterul semnalului emis. Acesta poate fi intens sau slab, grav sau acut, lung sau scurt, atribute caracterizate drept tărie, înălţime tonală şi durată. Toate celelalte atribute, care caracterizează semnalul şi prin aceasta sursa, sînt înglobate în ceea ce se numeşte timbru. În mod obişnuit, se spune că timbrul reprezintă compoziţia spectrală a semnalului respectiv. Acest lucru este oarecum adevărat numai atît timp cît ne referim la muzică. Printr-o dozare convenabilă a armonicelor, orga poate într-adevăr imita flautul, trombonul sau trompeta. Oricum şi-ar doza însă armonicele, ea nu poate imita ţambalul, mandolina şi cu atît mai puţin pufăitul unui tren sau scîrţiitul unui cuţit pe farfurie, pentru că în timbrul unui semnal, pe lîngă compoziţia spectrală a armonicelor intră în joc şi alţi parametri. Aceştia sînt:

a) Localizarea semnalului în interiorul domeniului dintre muzică şi zgomot. Pocnetul biciului sau fîşîitul produs de aerul comprimat suflat în ureche, nu au înălţime tonală şi se numesc zgomote albe. Cînd spectrul continuu al zgomotului este modulat în amplitudine, zgomotul devine colorat, ca în cazul pufăitului sonor pe care îl produce aburul eliminat prin coşul locomotivei. Înţelegem prin zgomot atît semnalul acustic cît şi senzaţia sonoră produsă de el.

b) Evoluţia intensităţii în perioada tranzitorie. Orice semnal acustic produs de un instrument sau voce, necesită un timp atît pentru formarea cît şi pentru stingerea lui. Astfel, semnalul acustic emis de un pian debutează printr-o explozie provocată de lovitură şi se termină, printr-o perioadă în care coarda vibrează în continuare cu aceeaşi frecvenţă dar cu amplitudine descrescîndă, după un decrement logaritmic. La orgă lucrurile se prezintă în sens invers; semnalul debutează cu o amplitudine mică ce creşte pînă la valoarea normală numai cînd toată coloana de aer din tub se pune în vibraţie.

După oprire, semnalul se stinge foarte repede, din cauza inerţiei reduse a aerului din tub. Dacă imprimăm pe o bandă de magnetofon semnalul produs de un pian şi-l reproducem în sens invers, avem senzaţia că auzim un semnal emis de orgă, deşi ambele sunete au absolut aceeaşi frecvenţă şi compoziţie spectrală.

Scanned with OKEN Scanner

c) Variaţia frecvenţei de bază şi a compoziţiei spectrale în regim stabil. Nota emisă de o coardă de pian are intensitatea descrescîndă în timp, dar o frecvenţă şi o compoziţie spectrală constantă pe toată perioada, emisiei. Această constanţă este comună tuturor instrumentelor muzicale. Sunetele naturale însă, indiferent că reprezintă scîrţîitul unui copac, sau un sughiţ, suferă variaţii puternice atît în frecvenţa de bază cît şi în compoziţia spectrală pe tot timpul emisiei lor.

14.5.5. RECEPTORUL AUDITIV

Urechea externă este formată din pavilion şi conductorul auditiv. Pavilioanele produc defazări şi atenuări diferenţiate ale semnalelor acustice întărind efectul de localizare spaţială şi de izolare a unui mesaj acustic înecat în zgomot. Meatul exterior, ca orice tub sonor închis, are frecvenţa de rezonanţă proprie (3 000—4 000 Hz). Curba de rezonanţă este însă foarte plată, întrucît fundul tubului (timpanul) vibrează pentru toate frecvenţele. Se consideră că sensibilitatea maximă pentru banda 3 000—4 000 Hz se datorează, între altele, acestei rezonanţe.

Urechea medie este o cavitate mică (15 × 5 × 2 mm) plină cu aer şi prevăzută cu un lanţ de 3 oscioare, 5 ligamente şi doi muşchi. Comunicaţia cu urechea externă se face prin timpan, o membrană conică, eliptică asemănătoare cu membrana unui difuzor, aranjat cu vîrful spre interior. Timpanul se sprijină pe două apofize ale primului oscior, ciocanul, căruia îi transmite vibraţiile sale. Ciocanul le transmite nicovalei iar aceasta, scăriţei. Talpa scăriţei pătrunde în fereastra ovală pe care o etanşează cu ajutorul unui inel de fibre elastice (fig. 121).

14.5.6. MECANICA COHLEARĂ

După cum se vede din schema idealizată din figura 121 scăriţa joacă rolul unui piston care pune în mişcare coloana de lichid din urechea internă. Pentru variaţii de presiune foarte lente, ca de exemplu cele produse de schimbări de altitudine sau de infrasunete, circulaţia lichidului între cele două rampe se face prin helicotremă, iar mişcările ferestrei rotunde sînt în contrafază cu mişcările ferestrei ovale, compensîndu-le. În domeniul semnalelor acustice (16—20 000 Hz) circulaţia prin helicotremă încetează deoarece membrana bazilară intră în rezonanţă şi prin vibraţia ei permite trecerea impulsului fără o trecere a lichidului. Sîntem în situaţia cunoscută în care valul se deplasează pe orizontală în timp ce moleculele de apă se deplasează numai pe verticală. Acest lucru este posibil datorită structurii membranei bazale, formată din cca 42 000 fibre transversale prinse într-o masă inerţială. Lungimea fibrelor variază corespunzător cu lăţimea membranei bazilare de la 65—160 μ la bază pînă la 350—500 μ în zona helicotremei. Aceste date morfologice l-au determinat pe Ohm să considere membrana bazilară drept o mică harpă ale cărei coarde intră în vibraţie prin rezonanţă. De aci legile lui Ohm privind codificarea înălţimii totale: 1) fiecărei frecvenţe acustice recepţionate îi corespunde un anumit locus de maximă vibraţie pe membrana bazilară şi 2) fiecărui locus îi corespunde o anumită înălţime tonală. Astăzi se ştie însă că la baza codificării înălţimii tonale stă fenomenul de propagare a unor unde

Scanned with OKEN Scanner

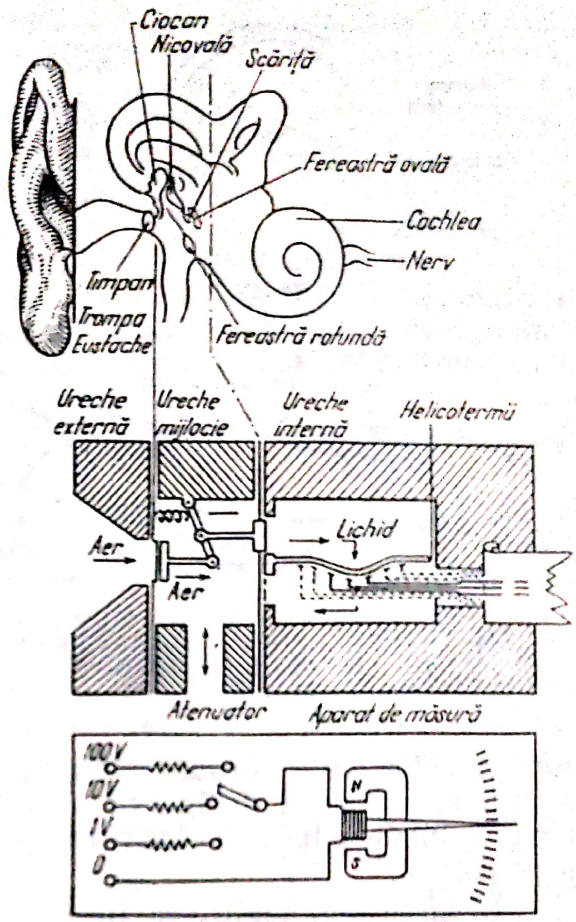


Fig. 121 Mecanica urechii. Schemă idealizată:

Vibrațiile unui fluid ușor și compresibil, aerul, cu impedanța de radiație mică, trebuie să pună în mișcare coloana de lichid dens și incompresibil, deci cu impedanța de radiație mare, existentă în urechea internă. S-a crezut că lanțul de oscioare joacă un rol de pîrghie, amplificînd forța cu care se deplasează scărița, în dauna distanței cu care se deplasează timpanul. Astăzi se știe că deplasările timpanului sînt aproximativ egale cu cele ale ferestrei ovale, astfel încît efectul de pîrghie nu mai este invocat. În schimb, suprafața ferestrei ovale fiind de 14 ori mai mică decît suprafața timpanului, rezultă o creștere de 14 ori a presiunii specifice. Această creștere se numește adaptarea impedanței de ieșire a urechii externe la impedanța de intrare a urechii interne și datorită ei, energia captată de timpan este transmisă integral coloanei de lichid. În lipsa adaptării, mare parte din energia transmisă de timpan s-ar fi pierdut, fiind reflectată de fereastra ovală. Dinamica urechii, adică raportul puterilor acustice percepute între pragul sensibilității și pragul durerii este de cca 120 dB, adică 10^{12}. Un cîntar cu o dinamică de 10^{12} ar trebui să poată cîntări atît o greutate de un miligram cît și un vapor de 1 000 tone. Mărirea dinamicii unui aparat de măsurat poate fi realizată prin adaptarea unui atenuator, ca în aparatele de măsură electrice cu mai multe scări. Aparatul de măsură propriu-zis este dimensionat pentru sensibilitatea cea mai mare, să zicem 1 volt pentru deflexia acului pe toată scala; pentru celelalte scări, să zicem 10 și 100 volți, energia este distrusă în rezistențe înseriate cu aparatul de măsură. Pentru a cunoaște valoarea tensiunii măsurate trebuie să cunoaștem atît poziția acului cît și valoarea rezistenței înseriate. Rezistențele înseriate formează un atenuator reglabil și sînt reprezentate în urechea medie de lanțul celor trei oscioare.

călătoare, astfel încît comparația cu trecerea unui val este mult mai apropiată decît comparația cu funcționarea unei harpe. Valurile sau undele călătoare sînt reprezentate în figura 122.

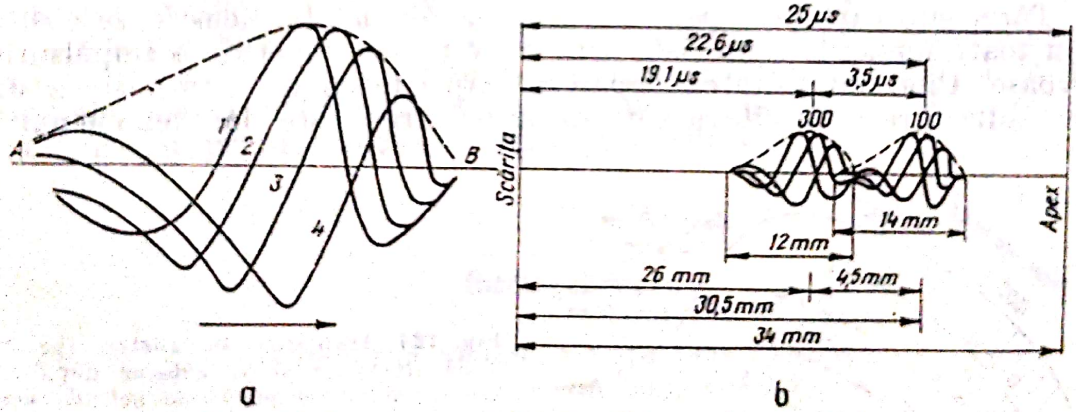


Fig. 122 Propagarea undelor călătoare (progresive):

Sub influența mișcărilor scăriței, membrana bazilară intră în vibrație. a) Membrana bazilară nu vibrează simultan pe toată deschiderea *AB*, ci sub forma unei unde ce se propagă de la *A* la *B*, trecînd prin formele 1, 2, 3 etc). Pentru aceeași frecvență, amplitudinea vibrației membranei este maxima întotdeauna în același loc. Linia punctată, considerată drept curba de rezonanță a membranei bazilare nu reprezintă decît înfășurătoarea undelor călătoare ce se nasc (și se sting) în domeniul ei. Dacă prin locus înțelegem zona ocupată de înfășurătoare, legea lui *Ohm* poate fi considerată și astăzi valabilă; b) domeniile spațiale în care se nasc și se sting undele călătoare pentru 300 și 100 Herți. După cum se vede, înfășurătoarea celor două frecvențe se suprapun atît spațial cît și temporal întrucît unda corespunzătoare frecvenței de 100 Hz se naște în domeniul spațial al frecvenței de 300 Hz, înainte de stingerea acesteia. Întrucît sensibilitatea urechii ne permite să diferențiem în acest domeniu variații tonale de cca 1 Hz, se consideră că un aparat neuronal, în aval de aparatul lui C o r t i, realizează o ascuțire a rezoluției tonale obținută de membrana bazilară pe cale mecanică.

Scanned with OKEN Scanner

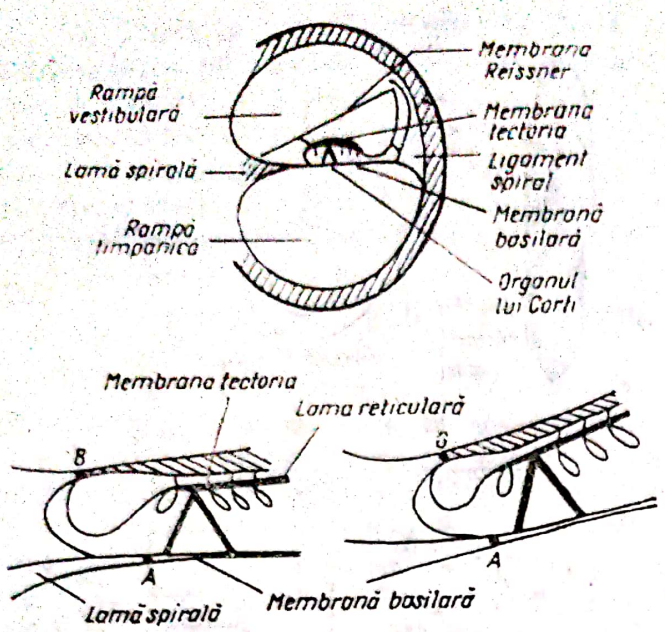


Fig. 123 Conversia „energie mecanică/influx nervos", în aparatul lui Corti.
Explicații în text.

Trasînd curbele de rezonanță ale membranei bazilare, B e k e s y constată că prin vibrația mecanică a acesteia se realizează un spectru spațial de frecvențe, etalat în lungimea ei. Dar aceste curbe sînt foarte largi, suprapunîndu-se pe porțiuni întinse, astfel încît se consideră că membrana bazilară face doar o primă analiză, de natură mecanică, a spectrului semnalelor acustice complexe. Mișcarea membranei bazilare se face împreună cu aparatul lui C o r t i montat pe ea (fig. 123).

Vibrația produce o oscilație a lamei reticulare în jurul unei axe situate în *A*, iar a membranei tectoria în jurul unui ax situat în *B*. Rezultă o alunecare a celor două formații una față de alta, în urma căreia cilii sînt supuși la un efort de încovoiere. Cînd încovoierea ajunge la un anumit prag, celulele ciliate declanșează potențiale de acțiune care se propagă spre cortex.

În acest fel, înălțimea tonală sub care se percepe frecvența semnalului acustic este codificată spațial, fiecare frecvență componentă a semnalului acustic fiind trimisă sub forma unor potențiale de acțiune într-o anumită regiune a cortexului (fig. 124).

Tăria sub care percepem intensitatea semnalului acustic se codifică ca în toate mesajele senzoriale prin frecvența de repetiție a impulsurilor nervoase. Cînd intensitatea depășește capacitatea de transmisie a unei fibre (adică trece de cîteva sute de impulsuri/s) are loc fenomenul de

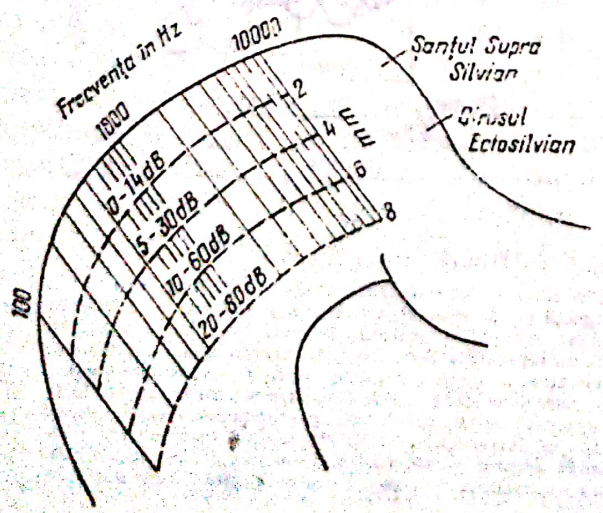


Fig. 124 Aranjarea în cortex (pe linii după frecvență și pe coloane după tăria sonoră) a potențialelor de acțiune venite din urechea internă. Dacă potențialele de acțiune ar putea fi văzute, atunci am putea admira spectrograma biparametrică a celor auzite.

Scanned with OKEN Scanner

recrutare, respectiv două sau mai multe fibre transmit același semnal. Din fig. 124 reiese că și intensitățile sonore sînt localizate diferit în zonele auditive din cortex.

14.5.7. BIOPOTENȚIALELE URECHII

În urechea internă găsim două tipuri de potențiale, și anume :

1. Potențiale permanente necondiționate de prelucrarea semnalelor acustice. Acestea sînt : a) potențialele endocelulare și b) potențialul endolimfatic. Nefiind angrenate în prelucrarea informațională ce formează percepția auditivă, nu ne vom ocupa de ele.

2. Potențialele legate de prelucrarea informațională a semnalelor acustice. Acestea sînt :

a) Potențialele locale — sînt produse de vibrațiile membranei bazilare și se culeg direct pe celulele ciliate. Ele produc potențialele de acțiune ce sînt trimise din ganglionul spiral spre centrii superiori și apar numai în zonele în care, membrana bazilară vibrează cu o anumită amplitudine.

b) Potențialul microfonic. Descoperit în 1930 de W e v e r și B r a y, potențialul microfonic a format mult timp o problemă care nu se încadra în teoria percepției tonale. Acest potențial se culege de o parte și de alta a membranei bazilare și are următoarele caracteristici : 1) amplitudinea sa nu respectă legea tot sau nimic ; 2) nu are prag ; 3) cînd intensitatea semnalului depășește 50 dB potențialul microfonic se stabilizează și 4) apare pentru orice frecvență, depășind spre infrasunete și ultrasunete zona acustică. Din aceste motive potențialul microfonic poate comanda un amplificator care va reda astfel amplificat tot ceea ce aude urechea. Potențialul microfonic însă nu transmite semnalele sonore spre cortex. El reprezintă un efect secundar ;

c) Potențialele de acțiune din fibre nervoase auditive :

— sînt potențialele obișnuite care transmit de-a lungul căilor auditive fluxul nervos de la celulele ciliate spre ganglionii și nucleii auditivi. Aceste potențiale poartă codificată înălțimea tonală prin origine și adresă, iar tăria sunetului prin frecvența de repetiție a pulsurilor.

Bibliografie

B e k e s y, G. V. — *Experiments in Hearing*, N.Y.Mc. Graw-Hill, 1960.

Handbook of experimental Physiology — S.S.Stevens (ed.), New York, Wiley.

Sensory Communications — *W. Rosenblith* (ed.), MIT Press and John Wiley & Sons, New York, 1961.

Scanned with OKEN Scanner

15

EFECTELE FACTORILOR FIZICI ASUPRA SISTEMELOR BIOLOGICE

15.1. RADIAȚIILE IONIZANTE ȘI INTERACȚIUNEA LOR CU SISTEMELE BIOLOGICE

În ultimul timp se consideră că nu există fenomen biologic neinfluențat, direct sau indirect, de către radiațiile ionizante. Cu cît depindem mai mult de energia nucleară cunoașterea mecanismelor de interacțiune a radiațiilor cu materia vie, și implicit problemele de radioprotecție, devin și mai acute.

Mecanismele fizico-chimice ale acțiunii radiațiilor ionizante cu materia vie sînt : a) *directe*, prin impactul cuantei radiante cu macromoleculele biologice (excitare, ionizare, efect fotoelectric, efect Compton, formarea de perechi) ; b) *indirecte*, prin interacțiunea radiațiilor cu atomii și moleculele lichidelor din organism, și în special ale apei, producînd radicali liberi, care apoi se combină cu moleculele biologice.

Aceste două mecanisme au fost descrise în cadrul teoriei *„țintei"* și respectiv al *„teoriei radicalilor liberi"* (numită și *„teoria chimică"*).

Prima teorie susține că în celule, virusuri, bacterii există anumite zone sensibile, în special la nivelul acizilor nucleici, a căror „bombardare", „țintire", ar duce la distrugerea celulei.

Cea de a doua afirmă că modificările produse sînt urmarea unor disocieri între unele legături chimice, în special în soluțiile apoase celulare. Molecula ionizată se desface (disociază) în ioni și radicali liberi. Doi radicali se pot uni formînd, de exemplu, peroxizi, substanțe cu o mare importanță biologică. Aceștia, intrînd în reacții cu macromoleculele, dau naștere la schimbări esențiale pentru celule. Se produc oxidări, reduceri, polimerizări, modificări ale structurii polimerilor, modificări ale activității catalizatorilor, degradări (fig. 125).

15.1.1. SISTEME ȘI UNITĂȚI DE MĂSURĂ A DOZELOR DE RADIAȚII

Pentru măsurarea efectelor biologice produse de radiațiile ionizante își dispută locul azi două sisteme de măsură :

A. — *sistemul röntgenologic* și B. — *sistemul radiobiologic.*

— *Sistemul röntgenologic* are ca ipoteză principală faptul că ionizarea produsă de radiațiile ionizante într-o anumită masă de aer este determinantă pentru acțiunea biologică a radiațiilor X și gama, independent de frecvența radiației.

Scanned with OKEN Scanner

Acest sistem este utilizat *numai pentru radiațiile X și gama* pînă la o energie de 3 MeV.

a) — Mărimea principală a acestui sistem este *doza de ioni*, J, (doza) și definită de raportul :

$$J = \frac{Q}{m} = \frac{Q}{\rho V}$$

unde :

Q = sarcina electrică totală a ionilor de un anumit semn, produși direct sau indirect de radiația incidentă ;

V = volumul de aer ;

m = masa volumului de aer ;

ρ = densitatea aerului.

Această mărime se exprimă în *franklini pe gram* sau *coulombi pe kilogram*.

b) — *Debitul dozei de ioni*, j, este reprezentat de raportul dintre doza de ioni (J) și timpul de iradiere (t) :

$$j = \frac{J}{t}$$

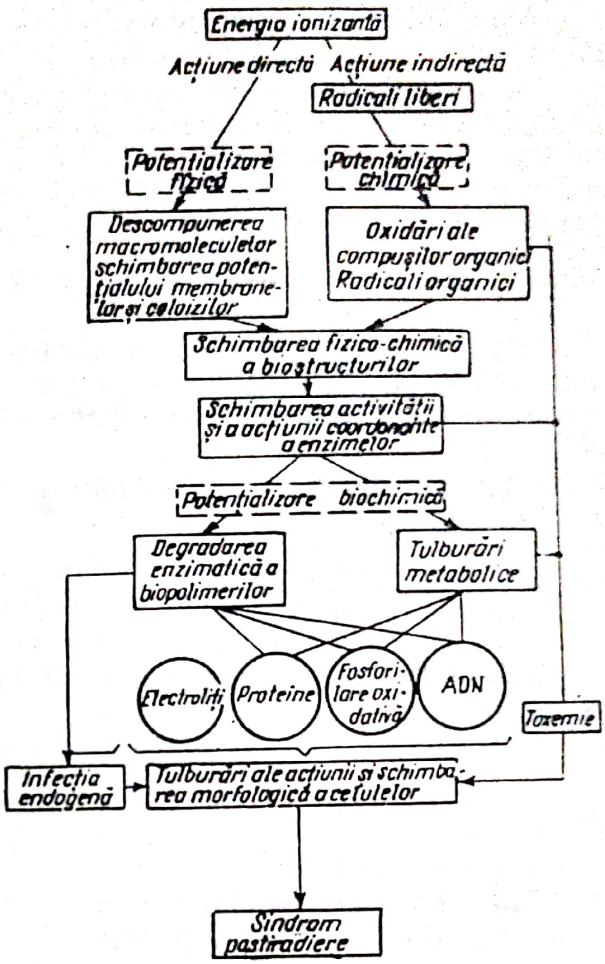


Fig. 125 Mecanismul de acțiune a radiațiilor ionizante în țesuturile vii (după A. Danysz).

Debitul dozei se măsoară în *franklini pe gram și pe secundă*, iar practic în *roentgeni pe secundă sau oră*.

— *Sistemul radiobiologic* se bazează pe măsurarea energiei absorbită de țesut și pe adoptarea unor valori pentru efectivitatea biologică relativă a diferitelor radiații nucleare.

Acest sistem este folosit pentru evaluarea efectelor biologice produse de orice radiație ionizantă.

Este un *sistem biofizic* deoarece rezultă prin introducerea a trei mărimi : a) *doza de energie* absorbită (mărime fizică), b) *efectivitatea biologică* relativă (EBR) (mărime biologică), c) *doza biologică* (mărime biofizică).

Mărimea principală este *doza biologică*, iar unitatea sa *remul*.

a) — *Doza de energie* (doza absorbită) D, se exprimă prin raportul între energia (W) transferată prin interacțiunea unui volum din mediul iradiat și masa (m) volumului respectiv :

$$D = \frac{W}{m}$$

Scanned with OKEN Scanner

Unitatea acestei mărimi este *ergul/gram*, sau *radul* (1 rad = 100 ergi/gram).

b) — *Efectivitatea biologică relativă* (EBR). În producerea unui efect biologic unele radiaţii sînt mai eficiente decît altele, în sensul că o cantitate de energie mai mică a unui tip de radiaţii transferată ţesutului este suficientă să producă efectul biologic în acelaş grad. Această constatare a dus la introducerea noţiunii de *„efectivitate biologică"* a unei radiaţii. Aceste diferenţe se datoresc unor ionizări liniare diferite $\left(\frac{l}{W}\right)$:

Efectivitatea biologică se raportează la efectivitatea biologică a unei radiaţii normale sau standard (radiaţia roentgen de 200 kV uşor filtrată), care se ia drept unitate şi se obţine astfel *„efectivitatea biologică relativă"* (EBR).

Dăm mai jos efectivitatea biologică relativă (η) pentru diferite radiaţii ionizante :

$\eta = 1$ pentru gama şi electroni ;
$\eta = 10$ pentru protoni ;
$\eta = 20$ pentru helioni.

EBR este un concept experimental şi nu are semnificaţie decît raportată la un fenomen biologic precis.

c) — *Doza biologică*, B, este definită de relaţia :

$$B = \eta D$$

Unitatea dozei biologice este *remul* (*r*oentgen *e*chivalent *m*an). Remul reprezintă doza biologică primită de 1 g de ţesut iradiat, cînd acesta absoarbe prin intermediul particulelor ionizante energia de $100/\eta$ ergi.

d) — *Debitul dozei biologice* (b) se exprimă prin raportul dintre doza biologică şi timpul de iradiere :

$$b = \frac{B}{t}$$

Se măsoară în *remi/sec. sau remi/oră.*

Pentru a putea considera problema în toată complexitatea ei, aprecierea numai a dozei biologice de radiaţii nu este suficientă. Tot aşa de importante sînt condiţiile fiziologice în care se află organismul în momentul iradierii cît şi urmărirea în timp a leziunii radiobiologice. De aceea în regulamentele unităţilor nucleare se prevede o serie de condiţii, ce opresc să intre la lucru cu surse radioactive, persoane care prezintă unele particularităţi permanente sau tranzitorii (sarcină, alăptare etc.). *Doza maximă admisă* (*DMA*). Comisia internaţională pentru protecţia împotriva radiaţiilor (CIPR), defineşte D.M.A. ca fiind doza totală de radiaţii ionizante primită de un individ, la stadiul actual al cunoştinţelor noastre, apreciată ca incapabilă a-i cauza tulburări apreciabile. Această definiţie nu ţine cont de efectele genetice.

Scanned with OKEN Scanner

Doza maximă permisă acumulată în țesuturile expuse iradierii se calculează după relația:

$$D = 5(N - 18)$$

unde:

D = doză tisulară;
N = vîrsta în ani;
18 = vîrsta de 18 ani, după care este permis lucrul în mediul de radiații.

DMA a fost redusă mereu, azi fiind de *0,3 remi/săptămînă.*

15.1.2. METODE DE DOZIMETRIE A IRADIERII INDIVIDUALE

Utilizarea detectorilor individuali este foarte practică, oferind în același timp un sentiment de securitate celor care lucrează în medii de radiații.

Orice aparat de control personal trebuie să aibă un sistem de înregistrare adecvat, care să permită ca doza totală integrată să poată fi verificată instantaneu.

Între sistemele de detectare individuală utilizate astăzi citățm: *filmele dozimetrice, dozimetrele cu sticlă fosfatată* (*dozimetre radiofotoluminescente*), *dozimetria termoluminescentă și detectorii sonori.*

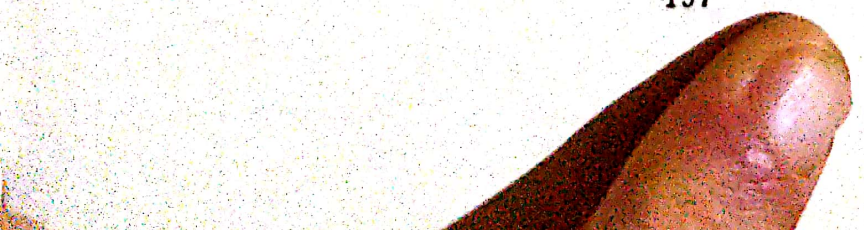
a) — *Metoda filmelor dozimetrice* se bazează pe proprietatea radiațiilor ionizante de *a impresiona un film fotografic.* Valoarea de ordin profilactic a fotodozimetrei individuale este unanim recunoscută, reprezentînd un factor obiectiv în aprecierea și interpretarea stării de sănătate a lucrătorilor expuși profesional la radiații ionizante.

Pe baza absorbției luminii de către film se măsoară înnegrirea filmului, care depinde de energia fotonilor. Sensibilitatea metodei este cuprinsă între 0,016 razi și 1,3 razi. Este o metodă comodă, simplă, precisă, evită fenomenele de regresie.

b) — *Dozimetria cu sticlă fosfatată* (*radiofotoluminescentă*) se utilizează pentru măsurarea activităților puternice de radiații gama. Prin iradierea sticlei fosfatate sînt puși în libertate electroni care sînt captați de ionii pozitivi de Ag^+, ce se transformă în atomi neutri (Ag). Centrii stabili de Ag au un spectru de absorbție caracteristic și de asemenea o emisie fluorescentă în oranj.

c) — *Dozimetria termoluminescentă* se bazează pe prezența unor *capcane electronice* în rețeaua cristalină a unor substanțe care reține electronii eliberați din atom, în urma interacțiunii radiațiilor ionizante cu materialul dozimetric. Pentru desfacerea acestor electroni din legăturile lor din capcană se administrează o energie suplimentară sub formă de energie termică. Revenirea electronilor se însoțește de o emisie luminoasă proporțională cu doza de iradiere primită și care se poate măsura. Aceste dozimetre păstrează informația pentru o perioadă de timp îndelungată.

d) — *Detectorii personali sonori* sînt fabricați și reglați pentru a da un *semnal audibil* cînd o doză prestabilită a fost depășită. Aceste instrumente au o valoare limitată datorită defectelor din circuit; prin descărcarea bateriei semnalul de alarmă poate fi blocat.



Scanned with OKEN Scanner

15.1.3. ACȚIUNEA RADIAȚIILOR IONIZANTE ASUPRA BIOMOLECULELOR

Compușii biologici (proteinele, polizaharidele, colesterolul, acizii nucleici etc.) suferă transformări sub acțiunea radiațiilor ionizante: macromoleculele își modifică *greutatea moleculară*, aminoacizii se *decarboxilează*, se produc *dezaminări* în lanțurile peptidice care se desfac și se reconstituie în altă ordine, substanțele coloidale se pot *coagula*, iar *enzimele sînt inactivate* în cea mai mare măsură. De asemenea ionii rezultați din acest proces au posibilitatea de a intra în reacție cu substanțele din țesutul iradiat. În acest mod apar substanțe noi, care perturbă procesele fiziologice normale, conducînd la alterări din ce în ce mai importante și de regulă ireversibile.

Modificările sesizabile încep de la doze de 40—50 r (proteine) și merg pînă la 2000—2500 r pentru acizii grași.

În ceea ce privește ADN-ul, alterările sînt mai ales la nivelul *punților de hidrogen* care leagă cele două lanțuri polinucleotidice. În acest fel acțiunea radiațiilor se manifestă și asupra celor trei forme de ARN (mesager, de transfer și ribozomal) împiedicîndu-le funcțiile specifice.

Alterarea etapelor biosintezei ADN-ului duce la nașterea unor *cromozomi modificați*, care transmit noilor celule caracterele anormale.

În funcție de intensitatea schimbărilor produse în cromozomi, (în anumite gene) pot apărea *modificări teratogene*, se pot stimula *procese neoplazice* sau *o largă gamă de mutații*, cu consecințe imediate sau tardive.

Considerînd punctul de vedere fiziologic, efectul radiobiologic se manifestă *local sau la distanță*. Acțiunea locală este consecința interacțiunii directe a radiațiilor cu materia vie (macromolecule biologice și apă) și se manifestă la locul iradierii, în timp ce acțiunea la distanță se exprimă în organism pe cale neuro-humorală.

Efectele nocive nu apar în general imediat, ci după *o perioadă de latență*, timp în care se produc reacții biochimice complexe care, în final, pot conduce la moartea celulei sau chiar a organismului. Acest timp de latență poate dura de la cîteva secunde, la cîțiva ani.

15.1.4. RADIOSENSIBILITATEA ȘI RADIOREZISTENȚA ORGANISMELOR

Prin radiosensibilitate înțelegem aptitudinea celulelor, țesuturilor organelor și organismului întreg de a răspunde printr-o leziune observabilă determinată, după iradierea cu o doză de radiații ionizante. Organismele vii nu prezintă o radiosensibilitate unică și bine determinată, aceasta fiind variabilă în funcție de constituenții moleculari ai structurilor biologice iradiate, în raport cu tipul de celulă, țesut sau organ, cu starea lor fiziologică și în mod particular cu activitatea de diviziune celulară. Radiorezistența variază și în funcție de specie, dezvoltarea filogenetică și cea ontogenetică imprimînd o variație a radiosensibilității. Radiorezistența scade la organismele superioare. Animalele adulte sînt mai puțin sensibile la radiații decît embrionii sau larvele.

Scanned with OKEN Scanner

J. Bergonié şi L. Tribondeau (1906) au formulat legea după care efectul radiaţiilor ionizante asupra celulelor este cu atît mai puternic cu cît ritmul lor mitotic este mai crescut, cu cît viitorul lor cariochinetic este mai lung, iar morfologia şi funcţiile lor sînt mai puţin definitiv fixate.

Legea prezintă şi unele excepţii, însă cu toate limitele sale, este valabilă şi astăzi ca o lege de bază a radiobiologiei.

VARIAŢII ALE RADIOSENSIBILITĂŢII IN RAPORT CU MODIFICĂRILE ARTIFICIALE ALE MEDIULUI

a) — *Rolul* pH-*ului*. Variaţiile sale spre alcalinitate ar mări, se pare, randamentul radiochimic în special asupra coeziunii anumitor structuri cu lanţ lung molecular, ca de exemplu, acizii nucleici.

b) — *Rolul hidratării*. Creşterea cantităţii de apă în ţesuturi măreşte probabilitatea mecanismului indirect de interacţiune a radiaţiilor ionizante. S-a demonstrat că pentru ţesuturile deshidratate trebuie doze mult mai ridicate pentru obţinerea aceleiaşi leziuni ca în ţesuturile hidratate sau proaspete.

c) — *Rolul oxigenului dizolvat*. Prezenţa oxigenului dizolvat măreşte randamentul reacţiilor radiochimice prin efect indirect.

d) — *Rolul temperaturii* asupra efectelor radiobiologice. Frigul diminuă considerabil radiosensibilitatea şi lărgeşte perioada de latenţă fie prin scăderea metabolismului, fie prin anoxia pe care o creează (vasoconstricţie).

e) — *Influenţa unor factori chimici* asupra efectelor radiobiologice se bazează pe combinarea mai rapidă a unor substanţe cu radicalii liberi ce iau naştere , sau blocarea de către acestea a formării de radicali. Aceste substanţe trebuie să se găsească însă în organism în momentul iradierii. Fenomenele descrise fundamentează de fapt radioprotecţia chimică.

f) — *Influenţa unor factori biologici*. Datorită faptului că radiosensibilitatea celulară variază în cursul ciclului mitotic s-a emis ideea că substanţele, care prelungesc sau scurtează în timp anumite faze ale acestui ciclu, ar putea influenţa radiosensibilitatea celulară şi chiar a organismului întreg.

VARIAŢII ALE RADIOSENSIBILITĂŢII IN RAPORT CU PARAMETRII IRADIERII INSĂŞI

Raportul între doza de radiaţii şi tipul, gradul sau viteza de apariţie a efectelor radiobiologice au fost foarte mult studiate atît experimental cît şi în radioterapia clinică.

a) — *Relaţia doză-efect*. Din foarte multe experienţe de radiobiologie rezultă o dependenţă netă a efectelor radiaţiilor ionizante în funcţie de doză.

Relaţia doză-efect poate lua forme *exponenţiale* cînd o celulă este inactivată de o *singură „lovitură" la ţintă* (virusuri, enzime, cea mai mare parte a bacteriilor) sau aspect *sigmoidian* cînd sînt necesare *mai multe „lovituri" la ţintă* (protozoare, organisme pluricelulare).

b) — *Noţiunea de prag în radiobiologie*. O serie de observaţii experimentale şi clinice din domeniul radiobiologiei arată că efectul iradierii apare atunci cînd doza depăşeşte o anumită valoare — „doza prag".

Scanned with OKEN Scanner

— *Relația cu prag* $Q = f_{(D)} - \rho \cdot (\rho > 0)$ arată că efectul radiobiologic depinde de doză numai peste un anumit prag, care este condiționat de factorul de refacere. Se întîlnește în general în toate efectele somatice ale radiațiilor ionizante.

— *Relația fără prag*, unde $Q = f_{(D)}$, $(\rho = 0)$, deci factorul de refacere nu joacă nici un rol. Se aplică în efectele genetice ale radiațiilor ionizante.

c) — *Influența timpului de iradiere.* Acțiunea biologică a radiațiilor ionizante este în funcție de doza totală primită de către țesuturi, doză proporțională cu energia cedată țesutului pe unitatea de timp și pe timpul iradierii. Țesutul reacționează diferit în cazul etalării dozei și fracționării acesteia.

Doza unică necesară obținerii unui anumit efect radiobiologic este variabilă după debitul sub care se distribuie.

Administrarea unei *doze fracționate* este însoțită de o reducere a efectelor radiobiologice, ca urmare a proceselor de refacere.

d) — *Radiorezistența cîștigată prin iradieri anterioare.* Se constată că *radiosensibilitatea țesuturilor scade prin iradieri succesive.* Este vorba de o veritabilă radiorezistență cîștigată. În cadrul acestei idei se pune problema populațiilor care locuiesc în regiuni unde rocile scoarței conțin elemente radioactive sau în care pămîntul ascunde zăcăminte de minereuri radioactive. În același sens se poate discuta și necesitatea iradierii naturale pentru dezvoltarea unor organisme.

15.1.5. EFECTE SOMATICE ALE RADIAȚIILOR IONIZANTE

Mecanismele modificării membranelor biologice consecutive iradierii nu se cunosc pe deplin. Din datele experimentale actuale se presupune că aceste modificări determină declanșarea unor fenomene fiziologice complexe.

Unele date arată că iradierea *crește permeabilitatea pentru apă și electroliți.* Există în același timp date care susțin că sistemele de transport nu sînt afectate de iradiere. Se întîlnesc *modificări ale rezistenței osmotice*, care constituie un criteriu important pentru stabilirea stării funcționale a membranelor citoplasmice; *coeficientul de sedimentare crește, cel de difuziune scade.*

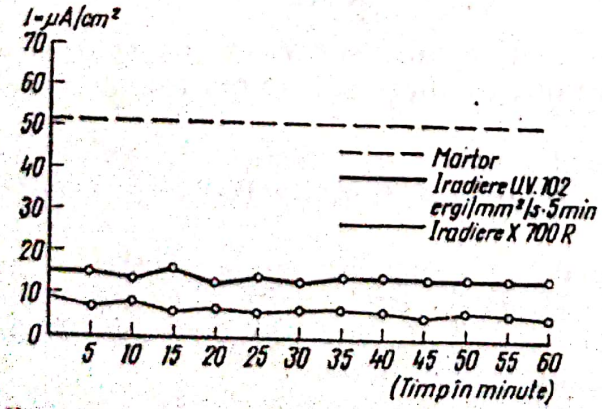


Fig. 126 Variații ale curentului de scurtcircuit sub influența iradierii cu radiații U.V. și X.

Iradierea provoacă atît *modificarea proceselor active cît și a celor pasive* ale transportului prin membrane, demonstrate prin prăbușirea potențialului de repaus al membranelor celulare, a curentului de scurtcircuit (fig. 126), iar pe plan biochimic prin reducerea consumului de oxigen și a producerii de lactat.

Scanned with OKEN Scanner

15.1.6. EFECTE GENETICE ALE RADIAȚIILOR IONIZANTE

Unul dintre domeniile radiobiologiei care suscită foarte multe discuții și controverse este cel al *radiogeneticii*, în care cercetările și interpretările abundă.

Toate leziunile morfofuncționale și biochimice ale unor părți din celulă, produse de radiații, alterează informația genetică înscrisă în ADN. *Radioleziunile cromozomiale*, care apar la nivelul celular, duc în ultimă instanță la o serie de modificări biologice complexe ale eredității organismelor, generînd mutații atît la plante și animale, cît și la toate microorganismele.

Sub influența radiațiilor apar *mutații* atît în celulele somatice, care dispar odată cu organismul, netransmițîndu-se generațiilor următoare, cît și în celulele germinative, care se transmit din generație în generație. Apariția mutațiilor se explică prin absorbția energiei într-un anumit *locus* al unui cromozom. După ce procesul mutațional s-a produs, efectul radiației devine ireversibil, dar există un stadiu potențial reversibil, asupra căruia se poate acționa atît în timpul iradierii cît și după iradiere.

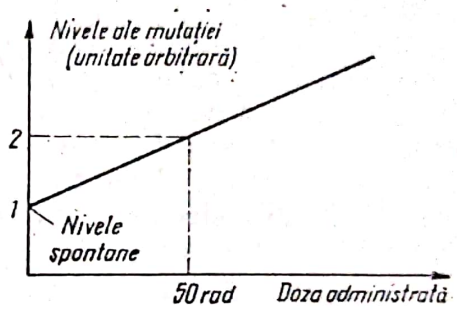


Fig. 127 Nivele ale mutațiilor observabile în descendența unei populații de Drosophila iradiată în funcție de doza administrată (după P. Espinasse).

S-a constatat că numărul mutațiilor crește direct proporțional cu doza, existînd o relație directă între efectul genetic al iradierii și doză (fig. 127); chiar și dozele mici de radiații provoacă mutații și ceea ce este foarte important, *nu există prag-limită* sub care radiațiile ionizante să nu poată acționa în ceea ce privește efectele genetice (fig. 127).

Acțiunea cronică a radiațiilor prezintă o deosebită importanță, deoarece la nivelul celulelor sexuale acțiunea nocivă se însumează, provocînd mutații ce vizează generațiile următoare. Problema bolilor ereditare devine tot mai mult o chestiune de radiobiologie, orice iradiere, oricît de slabă ar fi ea, putînd provoca un pericol genetic. Evaluarea posibilităților mutagene ale radiațiilor ionizante pentru celulele germinale umane este una din problemele biologice de urgență ale epocii noastre. Datele referitoare la această apreciere sînt însă disparate și chiar controversate.

TABELUL 19

Cîteva doze și debite ale dozei genetice datorite iradierii artificiale

Tipul de examen	Doza gonade bărbat	Doza gonade femei
Radiografie pulmonară simplă	0,5 mrad.	0,5 mrad.
Radiografie coloană lombară (2 clișee)	200 mrad.	750 mrad.
Tranzit baritat (4 clișee)	100 mrad.	200 mrad.
Urografie I.V. (6 clișee)	400 mrad.	4500 mrad.
Scintigrafia hepatică (1 mCi ^{99}Tc)	22 mrad.	50 mrad.

Încă în 1927, *H. J. Müller* a demonstrat că razele X au un efect mutagen sigur la Drosophila la care generaţiile se succed rapid. De atunci această constatare s-a extins la un număr de specii animale. Astfel de studii cer însă supravegherea unui mare număr de generaţii, de unde dificultatea efectuării lor la om. A fost posibilă totuşi urmărirea retrospectivă a efectului mutagen al iradierii pentru o populaţie dată în cazul supravieţuitorilor de la Hiroşima. Analiza statistică a grupului de iradiaţi supravieţuitori de la Hiroşima şi Nagasaki, privită din punctul de vedere al descendenţilor este foarte dificilă. Faptul cel mai net este diminuarea relativă a numărului de nou-născuţi de sex masculin, pentru prima generaţie.

Timp îndelungat radiaţiile ionizante au fost considerate doar un factor mutagen, care influenţează negativ ereditatea plantelor şi animalelor. S-a constatat, totuşi, că sub influenţa aceloraşi radiaţii ionizante se obţin la plante şi microorganisme *mutanţi valoroşi* şi de mare perspectivă pentru economie. Eficacitatea acestor iradieri se reflectă cel mai bine în activitatea de selecţie a microorganismelor producătoare de antibiotice, aminoacizi, vitamine şi alte substanţe.

Se poate admite că *radiaţiile ionizante sînt susceptibile să antreneze un pericol genetic la orice doză şi pentru orice debit al dozei*; concomitent însă, trebuie continuate cercetările în domeniul geneticii statistice a subiecţilor normali sau iradiaţi, înainte de a putea emite o apreciere cantitativă.

Sîntem înconjuraţi de o radioactivitate naturală, consecinţă a emanaţiilor rocilor care conţin uraniu sau radiu şi ca urmare a radiaţiilor cosmice. La acest *fond natural* (cosmic) se adaugă şi radiaţiile emise de izotopii radioactivi artificiali, ceea ce nu poate fi fără consecinţă asupra organismelor vii (*iradierea artificială*).

O serie de autori au arătat că *radiaţiile ionizante naturale* de origine cosmică şi terestră pot, cu toată intensitatea lor slabă, să-şi exercite *acţiunea asupra organismelor vii* unicelulare sau metazoare ca şi asupra celulelor canceroase umane. Lucrînd pe Drosophila s-a arătat că radioprotecţia faţă de iradierea de fond se întovărăşeşte de o prelungire a fazelor embrionare şi larvare. În acelaşi timp se probează că această întîrziere dispare dacă se restabileşte în camera de protecţie, cu ajutorul unei surse gama de ^{60}Co, un nivel de iradiere comparabil celui din iradierea naturală. Se constată că radioprotecţia faţă de fondul natural diminuă longevitatea la Drosophila cu aproximativ o săptămînă pentru ambele sexe. Dimpotrivă, tot la Drosophila, în cursul zborurilor spaţiale, cînd iradierea cosmică este mai ridicată decît la suprafaţa pămîntului, se constată un efect activator asupra dezvoltării embrionare, larvare şi pupare. În acelaşi sens, unele cercetări arată că protejînd culturile de Paramecium aurelia faţă de iradierea naturală se obţine o prelungire a ciclului celular şi că de asemenea radioprotecţia împotriva fondului cosmic produce o inhibare a creşterii celulelor canceroase umane.

Cercetările de *radioecologie*, adică cele legate de repartiţia şi difuzarea substanţelor radioactive în biosferă, în funcţie de diferitele condiţii ecologice şi geografice, de rolul radionuclizilor în dezvoltarea şi modificările biosferei, întregesc cunoştinţele noastre în domeniul radiobiologiei.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Bacq Z. M. şi Alexander P.: „*Fundamentals of Radiobiology*" Pergamon Press—1963.

Charles, F., Behrens E., Richard King, — „*Atomic Medicine*". The Williams & Wilkins Company. Baltimore, 1964.

Colectiv: „*Radiobiologia*", Ed. ştiinţifică, Bucureşti, 1970.

Dutreix, J., Desgrez, A., Bok, B., Chevalier, C.: „Bases de l'utilisation médicale et biologique des radiations" *Physique et biophysique* P.C.E.M., vol. 4, Masson &, C^ie, 1972.

Gremy, F., Perrin, J.: „*Éléments de biophysique*", vol. 2, Flammarion, 1971.

Loiseleur J.: „*Radiobiologie appliquée*". —Gauthier—Villars—Paris, 1966.

Meyniel G, Berger J. A., Plegne R., Gaillard G., Jourde H. „Traceurs radioactifs et diagnostic médical": — *Les cahiers Sandoz*—, 1967.

Paget M., Hartmann, L. — „Les isotopes — applications biocliniques". *L'expansion scientifique française, 1968.*

15.2. APARATURĂ DE RAZE X UTILIZATĂ ÎN DIAGNOSTIC ŞI TERAPIE

Relativ imediat după descoperirea lor, radiaţiile X şi-au găsit în medicină şi biologie un cîmp larg de aplicaţii. În primul rînd datorită remarcabilei lor puteri de pătrundere şi a atenuării diferenţiate a fasciculului primar au fost căutate cu ajutorul radiaţiilor corpurilor străine pătrunse în organismul uman. S-a constatat apoi că însuşi corpul uman atenuează diferenţiat fasciculul incident de radiaţii X şi aceste radiaţii au început astfel să fie utilizate în jurul anului 1915 în scop diagnostic — a luat naştere radiologia.

În deceniul al treilea al secolului nostru s-a constatat că în majoritatea tumorilor maligne radiosensibilitatea celulelor tumorale este mai ridicată decît cea a celulelor sănătoase de acelaşi tip; prin aceasta s-a creat posibilitatea utilizării radiaţiilor X în terapia cancerului — a luat naştere astfel roentgenterapia.

Mai tîrziu s-a constatat că macromoleculele de interes biologic dau spectre de difracţie ordonate. Cu ajutorul acestora, începînd din cel de al şaselea deceniu al secolului nostru (Watson şi Crick — elucidarea structurii spaţiale a ADN-ului — 1954) s-a început studiul sistematic prin difracţie de radiaţii X a structurii macromoleculelor de interes biologic, cale urmată cu un succes deosebit.

15.2.1. APARATE ROENTGEN MEDICALE

Pentru tuburile medicale de radiaţii X fasciculul de radiaţii produs trebuie să fie perfect divergent (toate razele să aibă aceeaşi origine, în acelaşi punct de pe anod). Acest deziderat este necesar pentru a evita penumbra în instalaţiile de diagnostic, iar în instalaţiile de terapie pentru a putea centra tumora într-un flux de radiaţii cît mai intens şi mai uniform. Electronii trebuie să ajungă pe anod în acelaşi punct. Focalizarea lor pe anod se poate efectua cu ajutorul unei lentile electrostatice (un manşon

Scanned with OKEN Scanner

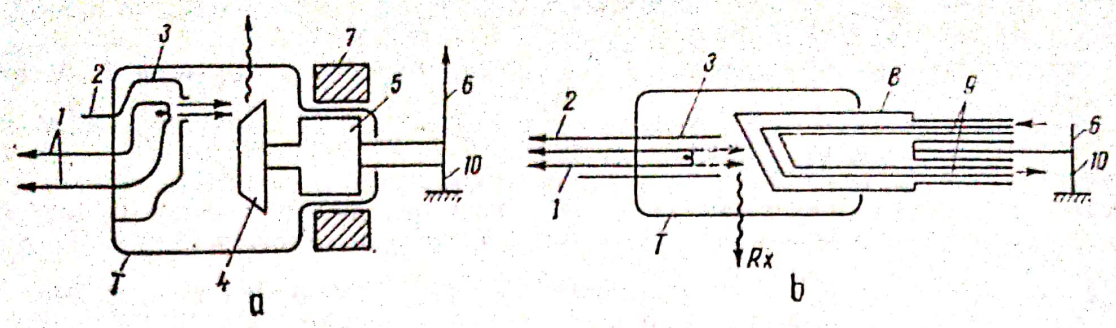


Fig. 128 Tuburi de radiaţii X utilizate în:

(*a*) — diagnostic, (*b*) terapie. 1 — circuit de filament, 2 — catod, 3 — catodul protejează filamentul (funcţie de cilindru W e h n e l t), 4 — anod rotativ, 5 — anodul rotorului rotativ, 6 — legătura la transformatorul ridicător de tensiune, 7 — statorul anodului rotativ, 8 — anod masiv (pentru terapie), 9 — răcirea anodului masiv. 10 — împământarea anodului.

încărcat electric negativ) plasată între catod şi anod, care poartă numele de cilindru Wehnelt, sau chiar de însuşi catodul care îmbracă filamentul (fig. 128 *a* şi *b*). Ultima soluţie tehnică este aleasă în construcţia tuburilor medicale RX. În acest caz însă filamentul şi catodul nu sînt independenţi, ci au un punct comun, astfel că şi filamentul este sub înaltă tensiune, căderea de tensiune de pe el fiind însă mică. Filamentul este alimentat de la un transformator de filament cu forţă electromotoare mică în secundar, care se află însă sub tensiune negativă înaltă (tensiunea negativă pe catod). Aceasta impune o izolare electrică foarte bună a secundarului transformatorului de filament.

Fluxul de radiaţii X emis de către tub este proporţional cu curentul care trece prin tub, iar energia maximă a radiaţiilor este proporţională cu tensiunea acceleratoare aplicată pe tub. Curentul care trece prin tub se obţine prin emisia termoelectronică a filamentului, deci depinde de temperatura lui. Pentru un material dat din care este construit filamentul, curentul anodic depinde proporţional cu pătratul temperaturii absolute a filamentului (legea R i c h a r d s o n - D u s h m a n n) care depinde de puterea electrică disipată în filament. Pentru modificarea acesteia se variază tensiunea care alimentează primarul transformatorului de filament cu ajutorul unui reostat aflat pe masa de comandă. Tot pe masa de comandă se află şi un miliampermetru, montat în serie în circuitul anodic, imediat după anod şi care măsoară curentul anodic.

La impactul electronilor accelerați pe anod mai mult de 98% din energie este pierdută din punctul de vedere al producerii radiaţiilor X, fiind transformată în căldură. Din acest motiv anodul trebuie construit dintr-un material greu fuzibil — în general el este confecţionat din wolfram. Datorită degajării masive de energie pe anod trebuie să existe posibilitatea disipării ei pentru a nu se deteriora tubul. Pentru tuburile utilizate în instalaţiile de roentgendiagnostic cu regim de funcţionare intermitent, de scurtă durată, însă la un curent anodic intens, energia disipată pe anod în momentul funcţionării tubului este foarte mare. Puterea disipată pe aceste tuburi în timpul funcţionării este cuprinsă între ceva mai puţin de 1 kW la tuburile utilizate în instalaţii de radioscopie vechi şi de ordinul sutelor de kW la tuburile instalaţiilor de macroradiofotografie. Totuşi datorită funcţionării intermitente şi de scurtă durată a

Scanned with OKEN Scanner

tubului disiparea de energie se poate face prin radiaţie termică. Anodul este confecţionat dintr-un disc masiv de wolfram care este rotit în permanenţă de către un motor electric (fig. 128 *a*). Punctul de impact al electronilor pe anod se schimbă mereu prin rotirea acestuia, iar cînd revine în fluxul electronilor el s-a răcit prin radiaţie termică. În tuburile utilizate în roentgenterapie disiparea de energie este mare şi continuă, datorită tensiunii de lucru mari şi a regimului de lucru îndelungat. Anozii în acest caz, se construiesc masivi, cu circuit de răcire cu ulei sub presiune (fig. 128 *b*) la rîndul lui răcit cu un circuit de apă.

Atît instalaţiile de diagnostic cît şi cele de terapie au tuburile montate în blindaje metalice numite cupole, pentru a proteja de efectele nocive ale radiaţiilor X. Este evident faptul că la instalaţiile de energie mică (utilizate în diagnostic) cupolele sînt mai uşoare ca la instalaţiile de energii mari utilizate în terapie, datorită faptului că radiaţiile X moi sînt atenuate mai rapid.

15.2.2. CONDIŢII IMPUSE APARATELOR ROENTGEN DE DIAGNOSTIC

La aparatele roentgen de diagnostic fluxul de radiaţii X trecut prin corpul de investigat cade pe un ecran fluorescent (aparate roentgen de scopie) sau pe o casetă care conţine un film fotografic (aparate roentgen de grafie). La radioscopie zonele în care fluxul de radiaţii a fost slab atenuat apar luminoase, iar zonele în care fluxul de radiaţii a fost atenuat puternic apar întunecoase. Pe o radiografie situaţia se va prezenta invers. Trebuie menţionat faptul că filmul radiologic are emulsia fotosensibilă plasată pe ambele feţe ale filmului şi că filmul fotografic este dispus în casetă între două folii fluorescente pentru a mări contrastul filmului şi a scădea doza de radiaţii administrată pacientului.

Printre alte condiţii impuse acestor aparate se numără aceea ca fasciculul de radiaţii să fie destul de dur pentru a traversa corpul de investigat. Cu cît corpul de investigat este mai radioopac cu atît fasciculul de radiaţii trebuie să fie mai dur (a se vedea atenuarea radiaţiilor X). Duritatea fasciculului se realizează crescînd tensiunea aplicată pe tub. Pentru dimensiunile şi consistenţa corpului uman tensiunea aplicată pe tuburile instalaţiilor de diagnostic variază între 40 şi 90 kV, în funcţie de zona de investigat şi de corpolenţa pacientului. Pentru astfel de energii cupola este redusă ca dimensiuni, iar construcţia transformatorului ridicător de tensiune nu creează probleme tehnice deosebite.

Instalaţiile roentgen utilizate în diagnostic pot fi de două tipuri: fixe şi mobile. Primele sînt utilizate în punctele fixe de radiologie, al doilea tip pentru examenul radiologic efectuat fie la patul bolnavului cînd acesta nu poate fi deplasat, fie în timpul actului operator.

Astăzi a apărut o serie de îmbunătăţiri tehnice în instalaţiile de diagnostic. Pe ecranul fluorescent al instalaţiei de scopie se montează o cameră de televiziune în circuit închis, cu mai multe puncte de vizualizare a imaginii, cu videomagnetofon pentru stocarea imaginii etc. Toate aceste îmbunătăţiri nu afectează însă principiul de producere al radiaţiilor X şi principiul constructiv al aparatului propriu-zis.

Scanned with OKEN Scanner

15.2.3. CONDIȚII IMPUSE APARATELOR DE ROENTGENTERAPIE

Cerința de bază în roentgenterapie este ca raportul dintre doza fizică absorbită de țesutul tumoral și doza fizică absorbită de țesutul sănătos să fie cît mai ridicat. Această condiție este echivalentă cu necesitatea obținerii unei doze tumoricide în condiții de maximă securitate pentru țesutul sănătos adiacent, sau pentru orice alt țesut sănătos străbătut de fluxul de radiații.

Suprafața prin care fluxul de radiații pătrunde în corp este denumită poartă de intrare. Doza fizică de radiații este maximă imediat sub poarta de intrare după care scade datorită diminuării prin atenuare a intensității fasciculului de radiații. Pentru a realiza un raport cît mai bun între doza pe tumoră și doza pe poarta de intrare, în cazul tumorilor profunde, fasciculul de radiații X trebuie să fie cît mai dur, produs deci de o tensiune mare de accelerare aplicată pe tub. Tensiunea aplicată pe tub este, în cazul instalațiilor de terapie, de 250 kV. În unele aparate tensiunea ajunge la 400 kV, deoarece cu cît tumora este mai profundă cu atît fasciculul trebuie să fie mai dur.

O altă cale de îmbunătățire a raportului doza pe tumoră/doză pe poarta de intrare este schimbarea continuă a porții de intrare. Pentru a schimba continuu poarta de intrare cupola se rotește tot timpul în jurul tumorii.

La acestea cupola se rotește pe un cerc care are ca centru tumora. Pentru realizarea acestui deziderat cupola trebuie să se poată roti continuu în jurul pacientului și în același timp să poată fi orientată spre orice punct din spațiu, independent de rotirea ei. Acest lucru se realizează prin: a) rotirea cupolei în mod continuu într-un plan perpendicular pe axul longitudinal al bolnavului, b) posibilitatea de rotire a cupolei pe direcția față-spate, c) posibilitatea de rotire a cupolei pe direcția stînga-dreapta. Cînd cupola aparatului de terapie are aceste posibilități de mișcare orice localizare a tumorii poate fi „țintită" și se poate realiza o terapie rotatorie în cele mai bune condiții.

O altă problemă care se pune este aceea a filtrării radiației produse de către tub.

Radiațiile moi, de frecvență mică, sînt absorbite aproape integral de straturile superficiale. În acest fel crește doza pe aceste straturi fără ca ele să aibă o contribuție importantă la doza ce revine straturilor profunde, acolo unde se găsește tumora. Aceste radiații trebuie înlăturate și pentru aceasta între pacient și tub se interpun filtre care opresc componenta moale a radiației.

Aparatele de terapie trebuie să posede un set de dozimetre pentru măsurarea dozei de radiații în aer și un set de dozimetre echivalente cu țesutul pentru a măsura doza absorbită în diverse zone din corpul uman. Măsurătorile de doză absorbită se fac pe fantome modelate din materiale echivalente cu țesutul (parafină, apă). Cu ajutorul camerelor de ionizare echivalente cu țesutul se măsoară doza fizică absorbită (exprimată în razi) pe diferite organe prin care trece fasciculul de radiații sau pe tumoră.

Scanned with OKEN Scanner

15.2.4. BETATRONUL

Se ştie că radiaţia X în interacţie cu materia produce electroni care preiau parţial (efect C o m p t o n sau efectul formării de perechi) sau total (efect fotoelectric) energia cuantei incidente. Electronii produşi au în general acelaşi sens de mişcare cu sensul fasciculului de radiaţii incident datorită legii conservării impulsului. Astfel doza maximă de radiaţii absorbită nu va fi atinsă riguros pe poarta de intrare, ci la o anumită adîncime sub ea corespunzătoare parcursului electronilor produşi. În apă (parcursul electronilor în apă este aproximativ aceeaşi cu parcursul electronilor în ţesut adipos), pentru radiaţii de frînare de 35 MeV, doza maximă va fi atinsă la o adîncime de cca 10 cm sub poarta de intrare, iar doza absorbită pe poarta de intrare este practic nulă. Pentru radiaţii X convenţionale (200 kV tensiune de accelerare; 0,5 mm Cu filtru) doza maximă se atinge la cca 1 mm adîncime sub poarta de intrare. Pentru amîndouă calităţile de radiaţii doza absorbită scade datorită atenuării fasciculului incident. În cazul unei tumori profunde, situate la 15 cm adîncime sub poarta de intrare, pentru radiaţii X convenţionale, doza absorbită pe tumoră este de 100%, la 1 mm sub poarta de intrare ea va fi de cca 300%, iar la 30 cm adîncime corespunzător porţii de ieşire va fi de cca 30%. Dacă utilizăm o radiaţie dură de 35 MeV doza pe poarta de intrare va fi practic nulă, pe tumoră tot de 100%, iar pe poarta de ieşire de cca 70%. Este clar că în al doilea caz raportul doză absorbită pe tumoră/doză absorbită pe ţesut sănătos este mult îmbunătăţit. Datorită acestui fapt, în terapia tumorilor profunde se impune utilizarea radiaţiilor dure, cu energii de ordinul MeV-ilor sau chiar al zecilor de MeV. Aceste radiaţii nu se pot obţine însă în instalaţii convenţionale de raze X datorită imposibilităţii de a realiza tensiuni acceleratoare atît de mari. Aceste energii se pot obţine doar cu ajutorul acceleratoarelor lineare sau al betatroanelor, dispozitive care utilizează alte principii pentru accelerarea electronilor.

Un betatron medical este construit astfel (fig. 129): un electromagnet cu un întrefier neomogen (astfel ca inducţia magnetică B să fie mai mare în centru şi mai mică în margine) este alimentat cu un curent electric cu tensiunea în dinte de fierăstrău (tensiune crescătoare). Inducţia magnetică $\vec{B}$ din spaţiul întrefierului va fi şi ea crescătoare. Electronii produşi de un filament încălzit sînt accelerați în cîmpul electric astf l indus în torul de accelerare vidat, cîştigînd energie cu fiecare tură parcursă. La sfîrşitul ciclului de accelerare, pe un vîrf ascuţit se aplică o tensiune electrică pozitivă sau negativă. Dacă vîrful este încărcat pozitiv el va atrage electronii, care vor fi scoşi de pe traiectoria de accelerare şi aruncaţi afară prin fereastra torului. Dacă vîrful este încărcat negativ electronii accelerați vor fi respinşi, scoşi de pe traiectoria de accelerare şi aruncaţi pe o ţintă de wolfram pe care vor produce radiaţie de frînare. Astfel betatronul este un accelerator de electroni ciclic (cu funcţionare intermitentă) care poate scoate fie: a) electroni accelerați pînă la energii de cca 100 MeV (betatroanele medicale pînă la 40 MeV — mai mult nu este necesar) fie b) radiaţii de frînare cu energia maximă egală cu a electronilor accelerați. În terapie se utilizează betatroanele atît pentru iradiere cu electroni (tumori superficiale), cît şi pentru iradiere cu radiaţii de frînare (iradierea tumorilor profunde).

Scanned with OKEN Scanner

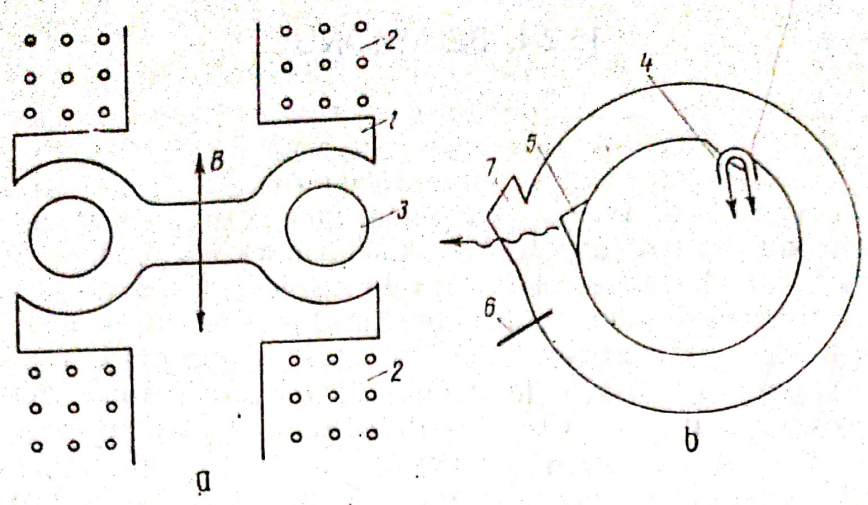


Fig. 129 Schema betatronului (*a*) şi a torului de accelerare (*b*): *1* — electromagnet, *2* — bobinajul electromagnetului, *3* — torul de accelerare, *4* — sursa de electroni(filament încălzit), *5* — ţinta de wolfram, *6* — vîrf deviator pentru electronii accelerați, *7* — fereastră de ieşire pentru electroni.

Pentru a putea centra tumora în fluxul de radiaţii emise, capul betatronului format din electromagnet şi torul de accelerare trebuie să poată executa toate mişcările pe care le execută cupola instalaţiei de roentgenterapie rotatorie. Această cerinţă este destul de uşor de realizat tehnic, deşi acest cap împreună cu protecţia sa cîntăreşte cîteva tone.

Astăzi, în practica mondială, betatroanele şi acceleratoarele lineare sînt din ce în ce mai utilizate. Menţionăm faptul că Institutul de Fizică Atomică — Bucureşti-Măgurele a realizat prototipurile betatronului şi a acceleratorului linear medical, prototipuri realizate integral în ţară.

15.2.5. DIFRACŢIA RAZELOR X

Radiaţiile X sînt de natură electromagnetică, fapt demonstrat si de difracţia lor prin structuri ordonate (reţele cristaline). Într-un cristal atomii sînt plasaţi în mod ordonat în nodurile reţelei cristaline. Sub acţiunea fluxului de radiaţii X incidente atomii, care sînt regiuni de densitate electronică mare, vor împrăştia coerent (fără schimbare de lungime de undă) radiaţiile X incidente. Această împrăştiere coerentă, perfect explicabilă din punctul de vedere al fizicii clasice mai poartă numele de împrăştiere T h o m s o n. Astfel fiecare atom din nodurile reţelei devine un centru de împrăştiere a radiaţiilor X, iar radiaţiile vor fi împrăştiate după direcţiile pentru care diferenţa de drum a radiaţiilor împrăştiate de doi centri este un număr întreg de lungimi de undă (fig. 130). (Trebuie remarcat faptul că în di-

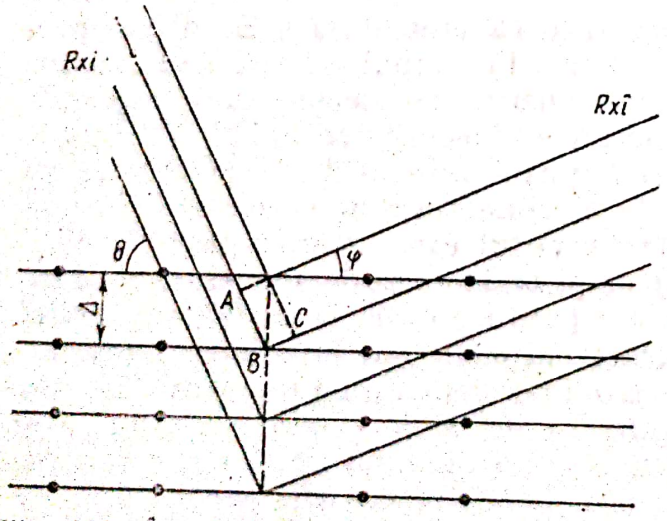


Fig. 130 Împrăştierea coerentă B r a g g — B r a g g deducerea relaţiei (explicaţie în text).

fracția radiațiilor X unghiurile de incidență (θ) și de împrăștiere (φ) se iau complementare celor cu care sîntem obișnuiți din optica geometrică.) Conform fig. 130 diferența de drum dintre radiația împrăștiată de centrii O și B este:

$$\delta = \Delta B + BC = \Delta \sin \theta + \Delta \sin \varphi$$

unde Δ este distanța dintre planurile în care sînt dispuși atomii împrăștietori, ceea ce este echivalent cu distanța dintre planurile rețelei cristaline. Punînd condiția de difracție:

$$\Delta \sin \theta + \Delta \sin \varphi = n \lambda \qquad (1)$$

unde n este un număr întreg, obținem relația dintre unghiul de incidență și cel de împrăștiere și lungimea de undă a radiației X împrăștiate, relație cunoscută sub numele de condiția B r a g g-B r a g g. Intensitatea maximă a radiației împrăștiate se obține atunci cînd unghiul de incidență este egal cu unghiul de împrăștiere $\theta = \varphi$. În acest caz relația B r a g g-B r a g g se simplifică:

$$2\Delta \sin \theta = n\lambda \qquad (2)$$

Relația B r a g g-B r a g g a deschis drumuri noi în studiul structurilor cristaline și ulterior în studiul structurii spațiale a polimerilor.

M a x v o n L a u e proiectînd radiații X bine colimate în spectru continuu pe un cristal fix, constată că pe un film fotografic care îmbracă o sferă cu centrul în cristal apar spoturi ordonate acolo unde radiațiile X împrăștiate de cristal au intersectat filmul. Din poziția acestor spoturi se determină unghiul de împrăștiere și din acesta se poate deduce tipul cristalografic căruia îi aparține substanța cristalină studiată.

Majoritatea substanțelor cristaline se găsesc însă în fază microcristalină: microcristale dispuse anarhic în masa solidului. Pentru acestea D e b y e și S c h e r r e r au imaginat o altă schemă experimentală de difracție. Pulberea cristalină este rotită continuu, pe ea se proiectează un flux de radiații X monocromatic (obținut cu ajutorul unui monocristal prin împrăștiere coerentă B r a g g-B r a g g, sau punînd în fața tubului de radiații X filtre adecvate), iar pe un cilindru de rază R cu axa în centrul de rotire al pulberii se înfășoară un film pe care se înregistrează figurile de difracție. Figurile de difracție obținute pe film sînt cercuri apărute la intersecția cilindrului pe care este înfășurat filmul cu un con cu unghiul generatoarei 2θ, θ fiind egal cu unghiul de incidență din relația simplificată B r a g g-B r a g g (2). Măsurînd acest unghi, cunoscînd lungimea de undă a radiației X incidente se determină distanța dintre planele împrăștietoare Δ; în acest fel se poate determina și tipul rețelei cristaline din microcristale. Metoda D e b y e-S c h e r r e r este astăzi metoda de difracție cea mai utilizată în analiza structurală.

Scanned with OKEN Scanner

15.2.6. UTILIZAREA DIFRACȚIEI RAZELOR X IN STUDIUL CONFORMAȚIEI BIOPOLIMERILOR

Macromoleculele de interes biologic cu greutate moleculară mare se pot obține în stare solidă prin liofilizare. Datorită dimensiunilor mari a moleculelor și a formei lor neregulate, nu pot fi obținute în stare cristalină; în stare solidă moleculele se așază neregulat una lîngă alta. Ele dau totuși, difractograme Debye-Scherrer cu linii de difracție ordonate, însă aceste linii sînt mai multe și mai slabe ca intensitate decît la faza microcristalină. În deceniul al patrulea al secolului nostru s-au obținut astfel de difractograme la mătase naturală, la celuloză etc., fără ca aceste difractograme să poată fi interpretate. Spre sfîrșitul celui de al cincilea deceniu s-au obținut difractograme Debye-Scherrer de bună calitate ale ADN-ului liofilizat. Pe baza acestora, Watson și Crick au enunțat binecunoscuta lor ipoteză asupra structurii în dublă elice a acizilor nucleici.

Metodologia analizei structurale prin difracție de radiații X la macromolecule biologice a fost imaginată în primul rînd de către Perutz și colaboratorii săi. Prima etapă a acestei metodologii constă în obținerea difractogramei Debye-Scherrer a macromoleculei. Cunoscîndu-se structura primară a macromoleculei, se substituie apoi ioni grei în poziții cunoscute și regulate din molecula de studiat, refăcîndu-se apoi difractograma. Pe această a doua difractogramă unele linii de difracție apar mai intense.

Liniile mai intense sînt datorate atomilor grei care au fost substituiți și care avînd mai mulți electroni devin centri de împrăștiere mai activi. Se determină în acest mod distanța dintre atomii substituiți. Structura părții moleculei dintre atomii substituiți se rezolvă prin metodologia chimiei cuantice: se modelează parțial porțiunea de moleculă cunoscînd unghiurile pe care le fac între ele diferite legături chimice. Se ajunge astfel la o pluralitate de structuri spațiale compatibile cu chimia cuantică. Unele posibilități sînt însă eliminate pentru că ajung în contradicție cu distanța determinată dintre atomii grei substituiți, iar altele se elimină prin modelarea la calculatorul electronic a liniilor de difracție pe care le-ar da respectiva structură. Structurile care duc la linii de difracție necompatibile cu datele experimentale sînt eliminate.

Aplicînd aceste două tehnici de lucru și utilizînd camere de difracție de extremă finețe Perutz și colab. au reușit să determine structura spațială a mioglobinei, iar ulterior pe aceeași cale s-a început studiul structurii spațiale a multor macromolecule. Cunoașterea structurii spațiale a moleculelor este deosebit de importantă și pentru că astfel putem înțelege mai bine mecanismul intim al proceselor enzimatice, interacțiile dintre moleculele biologice, mecanismele de apariție a bolilor genetice și eventualele căi de combatere a lor etc.

BIBLIOGRAFIE

J. Dutreix, A. Desgrez, B. Bok, C. Chevalier — *Physique et Biophysique* (P.C.E.M.). Vol. 4: Bases de l'utilisation médicale et biologique des radiations. Masson et Cie Paris, 1973.

Encyclopedia of Physics. Vol. XXX, Edited By S. Flügge, Springer Verlag, Berlin, 1957.

Scanned with OKEN Scanner

15.3. RADIAȚII NEIONIZANTE

15.3.1. ENERGIA, CARACTERISTICA ESENȚIALĂ A RADIAȚIILOR NEIONIZANTE

S-a arătat în capitolul anterior că cea mai importantă caracteristică a radiațiilor este cantitatea de energie pe care o transportă. În funcție de energia transportată radiațiile se subîmpart în radiații ionizante și neionizante.

Radiațiile neionizante, așa după cum le arată și numele, sînt radiații electromagnetice a căror energie este atît de mică, încît ele sînt incapabile să producă ionizarea moleculelor, deci și a biomoleculelor din sistemele biologice. Aceata înseamnă că energia acestor radiații, $E = h\nu = h\frac{c}{\lambda}$, se plasează aproximativ sub 10 eV și deci λ este mai mare de 100 nm.

Tabelul de mai jos prezintă radiațiile neionizante în funcție de λ și E

TABELUL 20

Denumirea radiațiilor	(nm)	E = (eV)
ULTRAVIOLETE — extreme	100—190	12,4—6,5
— îndepărtate	190—300	6,5—4,1
— apropiate	300—400	4,1—3,1
VIZIBILE	400—750	3,1—1,65
INFRAROȘII —apropiate	750—4.10^3	1,65—0,30
— medii	4.10^3—3.10^4	0,04—0,04
— depărtate	3.10^4—1.10^6	0,04—$1,2 10^{-3}$
MICROUNDE (unde radar)	1.10^6—1.10^9	$1 \cdot 10^{-3}$—$1 \cdot 10^{-5}$
UNDE RADIO	$>10^9$	$1 \cdot 10^{-6}$—$1 \cdot 10^{-8}$

Energia de ionizare a principalilor atomi care intră în structura biomoleculelor este: H = 13,54 eV; O = 13,57 eV; C = 11,24 eV: N = = 14,51 eV. Cum energia de ionizare a biomoleculelor în care intră acești atomi este de același ordin de mărime, înseamnă că acestea nu pot fi ionizate de radiațiile descrise mai sus.

15.2.3. PROCESE INDUSE LA INTERACȚIA CU SISTEMELE BIOLOGICE

Interacțiunea radiațiilor neionizante cu sistemele biologice constituie un capitol aparte al biofizicii radiațiilor: fotobiologia. Acest domeniu este extrem de dezvoltat, deoarece el studiază radiații cu care aproape toate sistemele conviețuiesc, radiații absorbite selectiv de moleculele componente ale sistemului viu

Cînd o moleculă absoarbe o cuantă de energie de la radiațiile neionizante, energia sa totală: $E = E_e + E_v + E_r$ va creste. Molecula se va afla într-o stare excitată.

Scanned with OKEN Scanner

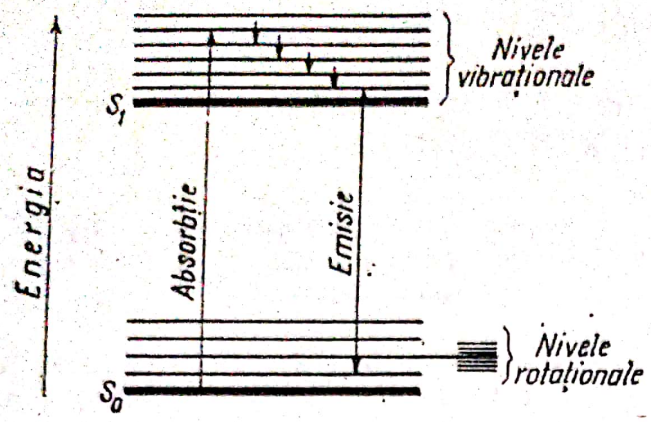


Fig. 131 Variația energiei unei molecule la absorbția și emisia unui foton. S_0 nivelul electronic fundamental; S_1 nivelul electronic excitat.

Variația energiei :

$$\Delta E = \Delta E_e + \Delta E_v + \Delta E_r$$

se datorește creșterii energiei de configurație a electronilor, creșterii energiei vibrațională a atomilor din moleculă, și creșterii energiei rotaționale a moleculei (fig. 131). Figura 131 ne prezintă variația energiei unei molecule la absorbția unui foton neionizant. Ordinul de mărime a variației celor 3 tipuri de energii este : cîțiva eV pentru ΔE_e, zecimi de eV pentru ΔE_v și sutimi de eV pentru ΔE_r. Ținînd seama de energia transportată de fiecare tip de radiație neionizantă (tabelul 19) rezultă că radiațiile ultraviolete și vizibile au suficientă energie pentru a face să varieze toți cei trei termeni energetici, în timp ce radiațiile infraroșii pot mări fie energia de rotație, fie energia de rotație și de vibrație.

Prin absorbția fotonului de către moleculă, un electron din orbitalul fundamental (de cea mai joasă energie) suferă o tranziție pe un orbital de antilegătură. Electronul rămas pe orbitalul fundamental și electronul de pe orbitalul de antilegătură nu se mai supun principiului de excluziune a lui P a u l i, astfel că spinii lor pot fi orientați paralel sau antiparalel. Cînd spinii sînt orientați antiparalel starea excitată se numește singlet (S) iar cînd spinii sînt orientați paralel starea excitată se numește triplet (T) (fig. 132).

Calcule cuantice au dus la concluzia că nivelele energetice ale stării excitate triplet sînt mai scăzute decît cele ale stării excitate singlet (fig. 133). S-a stabilit de asemenea că timpul de supraviețuire al stării triplet este mai mare decît al stării singlet. Pentru starea singlet timpul de supraviețuire este de 10^{-8}—10^{-6} secunde în timp ce pentru starea triplet el este de 10^{-3}—10^{0} secunde. Aceasta înseamnă că după timpii respectivi moleculele se dezexcită și trec în starea fundamentală. Dezexcitarea se face în două feluri :

— *dezexcitare radiativă* — fotoluminescență — cu reemisia fotonului absorbit, care are însă λ mai mare sau cel mult egală cu a fotonului absorbit. Fenomenul este cunoscut ca fluorescență sau fosforescență după cum reemisia se face din starea singlet sau din starea triplet :

— *dezexcitarea neradiativă* : printr-un proces de conversie internă a energiei, molecula trece de la o stare excitată, la un nivel vibrațional ridicat al stării fundamentale, iar molecula comunică energia sa prin ciocnire altor molecule, astfel că energia se degradează în căldură.

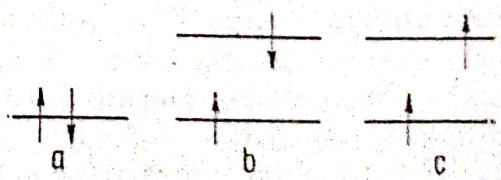


Fig. 132 *a*) Starea fundamentală. *b*) Starea excitată singlet. *c*) Starea excitată triplet.

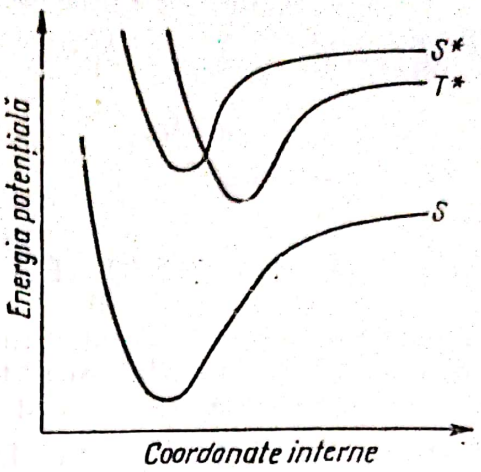


Fig. 133 Diagrama energiei potențiale pentru starea fundamentală (S) și stările excitate singlet (S) și triplet (T).

Există cazuri cînd energia moleculei excitate servește la reacția moleculei respective cu o altă moleculă din mediu :

$$M^* + A \rightarrow D$$

Fără energia furnizată lui M de radiația neionizantă această reacție n-ar fi avut loc. O astfel de reacție se numește reacție fotochimică. Un caz particular de reacție fotochimică este reacția de dimerizare.

$$M^* + M \rightarrow MM$$

De asemenea energia absorbită de moleculă poate fi folosită pentru rearanjarea grupărilor din moleculă, pentru producerea unei izomerizări.

Sînt situații cînd energia absorbită de molecula M nu este folosită direct de aceasta, ci este transferată altei molecule N, care în felul acesta devine reactivă :

$$M^* + N \rightarrow M + N^*$$

În acest caz M se numește fotosensibilizator iar fenomenul se numește fotosensibilizare.

Procesele de mai sus pot fi schematizate astfel :

SISTEMUL BIOLOGIC

Intensitatea I_0 $\xrightarrow{h\nu_0}$ [— FOTOLUMINESCENȚĂ — CALDURĂ — R. FOTOCHIMICE — IZOMERIZĂRI — FOTOSENSIBILIZĂRI] $\xrightarrow{h\nu}$ Intensitatea $I < I_0$

Trebuie subliniat că radiațiile mai sus menționate nu sînt absorbite de întreaga moleculă, ci de către anumite grupări din moleculă, cunoscute sub numele de cromofori. Principalele grupări cromofore din molecule sînt : $-N=N-$; $=C=O$; $>C=C<$; $-N=O$; $-N\begin{matrix}O\\O\end{matrix}$

15.3.3. LEGILE FOTOCHIMIEI

Trebuie menționat că între radiația absorbită și reacția fotochimică indusă, există niște relații cantitative și calitative, relații care constituie legile fotochimiei. Aceste legi sînt :

1. Legea lui Grotthus-Draper care stabilește că : radiația trebuie să fie absorbită de o moleculă înainte ca să aibă loc reacția fotochimică ; dacă substanța iradiată nu absoarbe radiațiile respective reacția fotochimică nu are loc.

2. Legea lui Stark-Einstein care stabilește că : radiația absorbită nu duce în mod obligatoriu la o reacție fotochimică ; dacă totuși se produce reacția, pentru fiecare moleculă transformată este necesar un singur foton („one- photon — absorbed — per — molecule — altered").

Legea lui Stark-Einstein ne sugerează existența unui randament cuantic Φ :

$$\Phi = \frac{\text{Numărul de molecule care au reacționat}}{\text{Numărul de fotoni absorbiți}}$$

sau

$$\Phi = \frac{\text{Numărul de moli care au reacționat}}{\text{Numărul de Einsteini absorbiți}}$$

(1 Einstein $= N \times h\nu$; unde N = numărul lui Avogadro).

Trecînd la reacțiile fotochimice care au loc în sistemele biologice, trebuie menționat de la început că reacțiile ce au loc la nivel molecular determină efectele ce apar la nivel celular sau la acela de organism.

15.3.4. INTERACȚIA RADIAȚIILOR CU BIOMOLECULELE

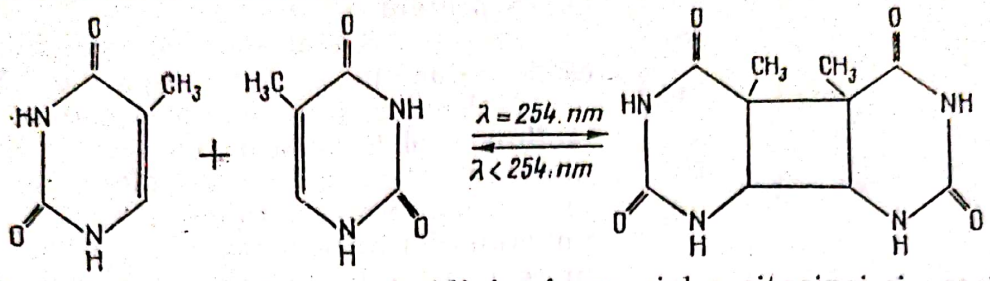
Pentru ca o fotoreacție să aibă loc, trebuie ca un foton să fie în prealabil absorbit de molecula respectivă. Moleculele prezintă pentru radiațiile neionizante o absorbție selectivă. Fiecare tip de moleculă absoarbe, în funcție de grupările cromofore anumite radiații. Pentru fotobiologie prezintă importanță acele molecule organice care absorb radiații cu $\lambda > 220$ nm.

Dintre acestea, acizii nucleici, proteinele și o serie de pigmenți din celula vegetală sau animală prezintă cel mai mare interes.

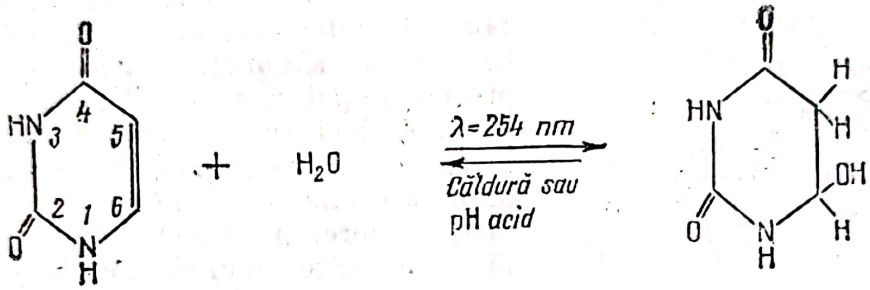
Acizii nucleici, datorită numeroaselor legături duble conjugate din bazele constituente absorb foarte puternic radiațiile UV în domeniul

240—290 nm (vezi capitolul de biofizică moleculară). Această absorbție are următoarele consecințe :

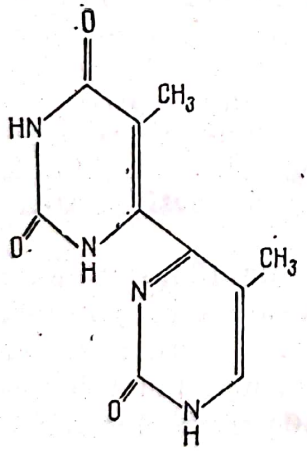
1. Formarea de dimeri între bazele pirimidinice în special între 2 timine :



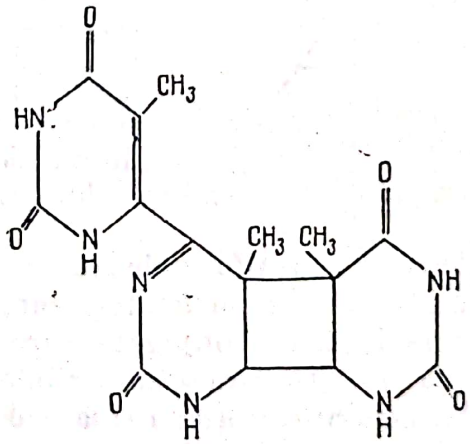
2. Hidratarea bazelor pirimidinice în special a citozinei și uracilului. De ex. de la uracil se formează 6 hidroxi 5 hidrouracilul



3. Formarea unor dimeri sau trimeri (de tip aduct). De ex. de la timină se pot forma următorii dimeri și trimeri :

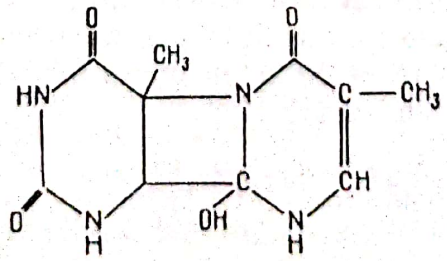


dimer timinic



trimer timinic

4. Formarea unor dimeri de tip spor (s-a izolat numai din ADN iradiat sub formă uscată și din ADN din spori). De ex. între 2 molecule de timină se formează dimerul denumit azetan.



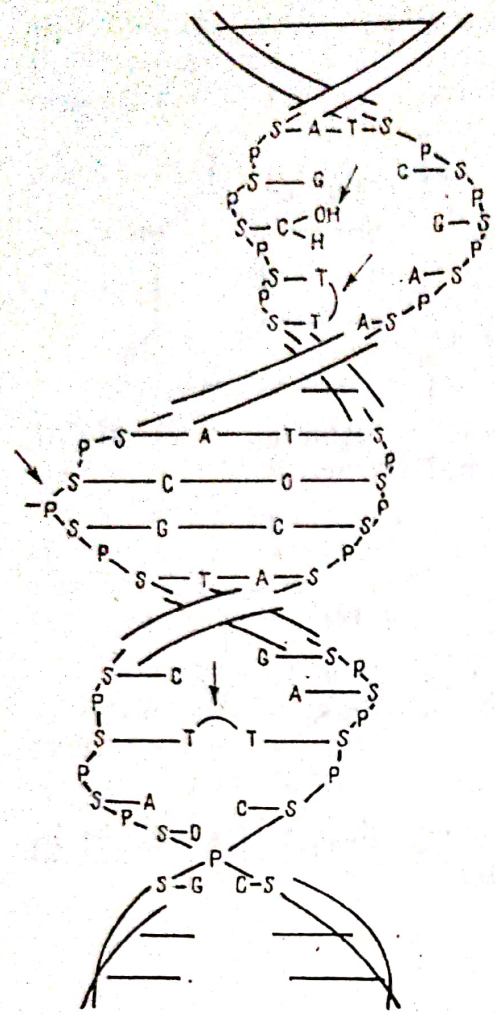


Fig. 134. Modificări în molecula de ADN induse de radiațiile UV.

5. Ruperea legăturilor de hidrogen.
6. Ruperea lanțului de ADN.
7. Formarea de legături cu proteinele (ADN-protein crosslinks).

În fig. 134 sînt schematizate modificările induse în ADN de radiațiile UV.

Moleculele proteice au ca grupări cromofore dublele legături conjugate din aminoacizii tirozină și triptofan. De asemenea legătura peptidică (CONH), deși un cromofor relativ slab, contribuie în mare măsură la absorbția proteinelor datorită frecvenței mari a acestei legături. Proteinele absorb radiațiile cuprinse între 240—300 nm cu un maxim în jur de 280 nm. În urma absorbției acestor radiații, proteinele pot să-și modifice structura terțiară, și deci să-și piardă funcția. Acest lucru s-a și pus în evidență prin iradierea unor proteine enzimatice. De asemenea prin iradiere, proteinele pot forma complexe cu alte biomolecule în special cu acizii nucleici.

Dintre pigmenții vegetali și animali importanță deosebită prezintă clorofilele și retinalul. Problemele legate de fotochimia retinalului sînt tratate la capitolul analizorul vizual. În ceea ce privește clorofilele se poate afirma că de proprietatea acestora de a absorbi energia radiațiilor luminoase pentru a o transforma în energie chimică, depinde desfășurarea vieții pe pămînt.

Clorofilele, ale căror formule sînt redate în fig. 135, sînt molecule complexe care au la bază un nucleu tetrapirolic în care este concentrat sistemul de duble legături conjugate care constituie grupările cromofore. Aceste grupări absorb radiațiile vizibile avînd maximum de absorbție la 670 și 430 nm pentru clorofila *a* și la 650 și 450 pentru clorofila *b*. Absorbția luminii de către clorofile, face posibil procesul de fotosinteză. De altfel se consideră astăzi că fotosinteza se realizează prin 2 tipuri de reacții :

— reacții la lumină, care sînt direct dependente de energia luminoasă :

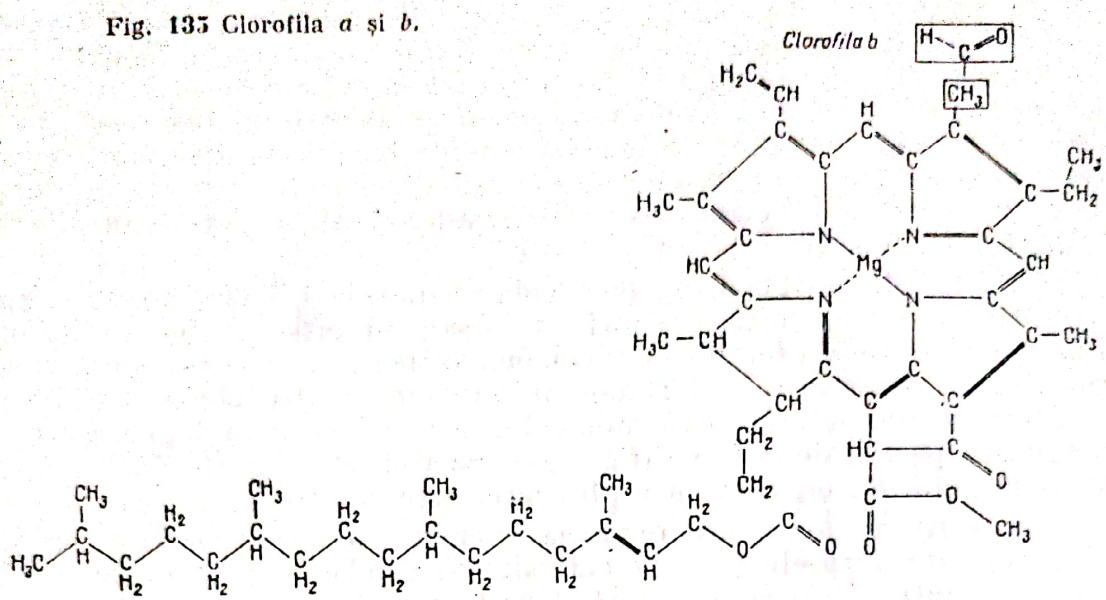
— reacții la întuneric (în absența luminii). Foarte simplificat, reacțiile la lumină sînt reacțiile de fotoliza apei (a), de formare a NADPH (b) și a ATP în timp ce în reacțiile la întuneric are loc reducerea CO_2(c) cu formarea de polimeri hexozici.

a) $2\ H_2O \xrightarrow{\text{lumină}} O_2 + 4H^+ + 4\ e^-$

b) $2\ NADP + 2\ H^+ + 2\ e^- \longrightarrow 2\ NADPH$

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 135 Clorofila *a* și *b*.



c) $CO_2 + 2\ NADPH + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow CH_2O + H_2O + 2\ NADP$

Bilanțul $n(H_2O) + nCO_2 \xrightarrow{\text{lumină}} (CH_2O)_n + nO_2$

Interpretînd reacțiile din punct de vedere fizico-chimic trebuie ținut seama că potențialul de oxidoreducere H_2O/O este + 0,8 în timp ce pentru cuplul NADPH/NADP este de −0,4. Pentru ca electronul să treacă de la primul sistem oxidoreducător la al doilea trebuie să se consume o energie egală cu 1,2 eV. Tocmai această energie e preluată de electronul din apă de la lumină prin intermediul clorofilei. Energia luminoasă face deci ca în sistemul fotosintetizant electronii să curgă invers (la deal), în direcția creșterii electronegativității potențialului, în direcția unei stări mai bogate în energie, adică exact invers decît în timpul respirației. În felul acesta energia luminoasă poate fi convertită în energia chimică intrinsecă produșilor NADPH, ATP și polimerilor hexozici.

15.3.5. ACȚIUNEA RADIAȚIILOR NEIONIZANTE ASUPRA CELULELOR ȘI A ORGANISMULUI UMAN

Așa cum am menționat anterior, fotoreacțiile ce au loc la nivel molecular produc efecte ce apar la nivel de celulă sau organism.

Așa de exemplu, acțiunea bactericidă a radiațiilor UV pusă în evidență cu aproape un secol în urmă de către D o w n e s și B l u n t (1877) a fost explicată de către W a c k e r și colab. (1960) care au izolat dimerii timinei din acizii nucleici proveniți de la bacteriile iradiate cu UV. Că dimerii timinei sînt cauza morții bacteriilor iradiate cu radiații UV s-a dovedit prin *fotoreactivare*. Fotoreactivarea este fenomenul care se produce în cazul în care bacteriile iradiate cu radiații UV sînt imediat iradiate cu radiații din domeniul vizibilului ($\lambda = 380-450$ nm).

Scanned with OKEN Scanner

În acest caz, eficacitatea radiațiilor UV este foarte mică, deoarece lumina vizibilă a reactivat bacteriile. Explicația acestui fenomen este următoarea : la iradierea cu UV se formează imediat dimeri timinici ciclobutanici, care sînt însă inefectivi, deoarece prin iradierea imediată cu lumină vizibilă se activează o enzimă care desface dimerii timinici. Faptul că fotoreactivarea nu duce la o refacere de sută la sută a bacteriilor, denotă că la iradierea cu UV, așa cum dealtfel am arătat, se formează în afara dimerilor timinici și alți fotoprodușI.

În afară de acțiunea lor germicidă, radiațiile UV mai pot provoca la nivelul celulelor bacteriene și întîrzierea sau inhibiția creșterii, a mitozei, diminuarea sintezei proteinelor și acizilor nucleici, diminuarea schimburilor respiratorii, activarea bacteriofagilor precum și alte efecte metabolice. Se poate exprima eficacitatea radiațiilor (e_λ) în funcție de λ printr-o curbă denumită spectru de acțiune (fig. 136). Se vede din figură că eficacitatea maximă coincide cu λ la care absorbția este maximă.

Se poate de asemenea exprima eficacitatea radiațiilor UV cu ajutorul curbelor doză-efect, curbe care sînt de tipul celor prezentate la radiațiile ionizante. În acest caz însă doza se referă la energia incidentă pe unitatea de suprafață (ergi/cm²) și nu la energia absorbită.

Merită subliniat faptul că o serie de cercetări experimentale au dovedit că există bacterii foarte rezistente la radiațiile UV (ex. *Micrococus radiodurans*). Această rezistență se datorează capacității acestor bacterii de a înlătura fotoprodușii sau alte leziuni induse de radiații în ADN. Această capacitate de reparare nu este dependentă de lumină. Ea se poate realiza la întuneric și este cunoscută sub denumirea de „dark-repair" și după toate probabilitățile procesul de „dark repair" ar decurge după schema din fig. 137. Este o replicare reparativă a ADN, replicare ce ar

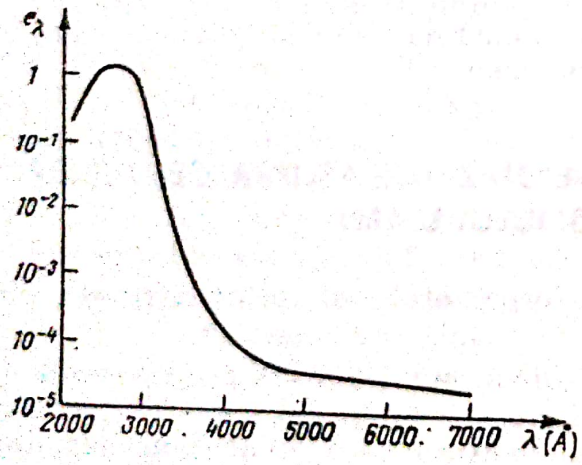


Fig. 136 Spectrul de acțiune pentru moartea bacteriilor E. Coli.

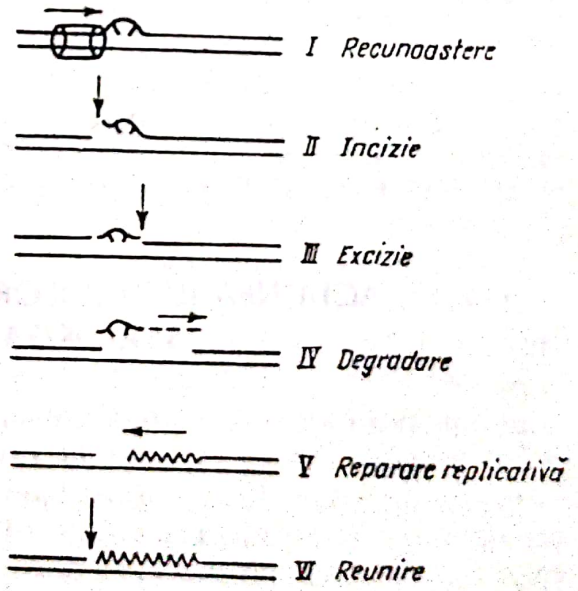


Fig. 137 Reprezentarea schematică a replicării reparative a ADN:

Etapele I–VI ilustrează secvențele procesului de „dark repair". O incizie inițială în lanțul de ADN legat, este urmată de o excizie și o degradare a ADN excizat, după care are loc replicarea reparativă a porțiunii înlăturate.

Scanned with OKEN Scanner

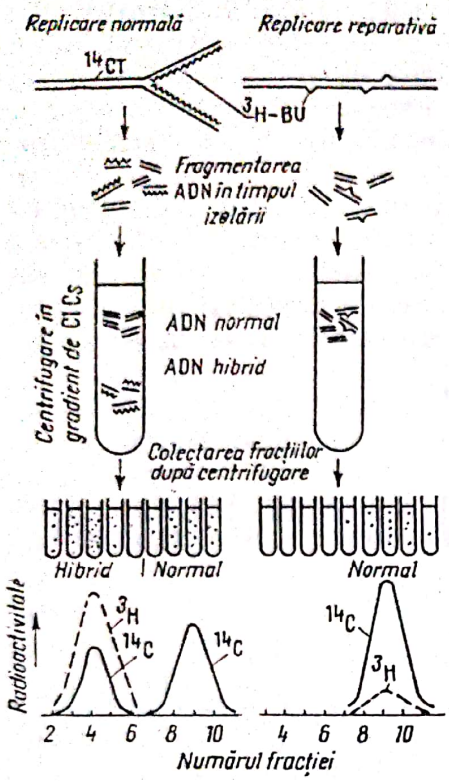


Fig. 138. Protocol pentru demonstrarea replicării normale și reparative a ADN din celulele în creștere. Mai întîi ADN este marcat radioactiv (de ex. prin incorporarea timinei ^{14}C); apoi celule cu ADN marcat cu timidină ^{14}C au posibilitatea să încorporeze o altă substanță radioactivă care în același timp mărește și greutatea ADN. O astfel de substanță radioactivă este 5 bromuracilul. 5 bromuracilul (5 BU) este un analog al timinei care poate fi încorporat în ADN în locul timinei. Deoarece 5 BU este mai greu decît timina el are capacitatea de a crește densitatea fragmentelor de ADN care-l conțin. Această creștere a densității este desigur, proporțională cu cantitatea a 5 BU încorporată în ADN. Distribuția densității fragmentelor de ADN izolate, este analizată la ultracentrifugă în gradient de densitate realizat cu soluții de clorură de cesiu. Fragmentele de ADN vor fi plasate în gradient în poziții care sînt funcții de greutatea lor. În partea stîngă a schemei este redată replicarea semiconservativă a ADN iar în partea dreaptă replicarea reparativă (schemă adaptată după Ph. Hanawalt și R.Haynes, Scientific American 216, 36, 1967).

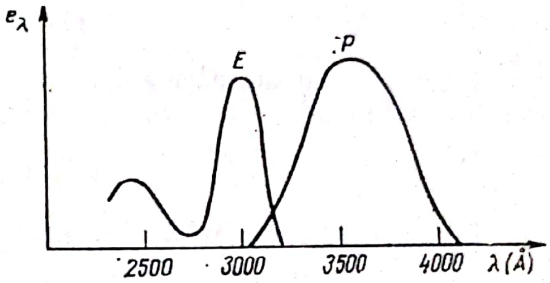


Fig. 139 Spectru de acțiune pentru eritem (E) și pentru pigmentație (P).

decurge după principiul „*taie și cîrpește*" și care dealtfel a fost demonstrată experimental de către Setlow și colaboratorii săi prin metoda dublei marcări a lui Meselson și Stahl. Schema acestei replicări reparative este redată în fig. 138.

Deși replicarea reparativă a fost inițial demonstrată pe bacterii, s-a dovedit ulterior că ea este nespecifică în sensul că poate fi reparat nu numai ADN lezat de radiațiile UV, ci și ADN lezat la tratamentul cu agenți alchilanți sau cu substanțe mutagene.

Acțiunea radiațiilor neionizante asupra corpului omenesc se realizează la nivelul pielii sau al corneei, datorită capacității lor reduse de penetrație.

Apariția eritemului și a pigmentației se datorează absorbției radiațiilor cuprinse între 290—320 nm și respectiv 300—420 nm. Spectrele de acțiune pentru eritem (*E*) și pigmentație (*P*) sînt redate în fig. 139.

Mecanismul molecular al apariției eritemului ar fi lezarea fosfolipidelor ce intră în constituția organitelor celulare în special la nivelul membranei lizozomale. Pigmentația o realizează celulele speciale din piele numite melanocite, care, cu ajutorul unei enzime, tirozinaza, transformă tirozina în pigmentul melanină. Pigmentul absoarbe 90—100% radiațiile ultraviolete, realizînd o protecție împotriva insolației. Trebuie subliniat că așa cum există substanțe care realizează o protecție împotriva radiațiilor neionizante, există și substanțe care măresc efectul indus. Astfel de substanțe se numesc fotosensibilizatori și ele pot fi coloranții (acridin oranjul, albastru de metilen etc), medicamentele (chinina, insulina) sau

Scanned with OKEN Scanner

porfirinele care apar crescute în organism în unele maladii. Efectul este cunoscut ca efect fotodinamic.

O reacție fotochimică foarte importantă care se produce în piele în urma absorbției radiațiilor ultraviolete, este reacția de transformare a ergosterolului în vit. D_2. Spectrul de acțiune are un maximum la 280 nm. Etapele reacției sînt redate în figura 140.

Asupra ochilor, radiațiile UV pot produce o inflamație a corneei de aceea se recomandă pentru protecție, folosirea unor ochelari din sticlă specială. De fapt protecția cea mai importantă împotriva radiațiilor ultraviolete o realizează oxigenul și ozonul din partea superioară a atmosferei. Astfel O_2 absoarbe radiațiile UV foarte scurte (190 nm) și dă reacțiile :

$$h\nu + O_2 \rightarrow O\cdot + O\cdot$$

$$O\cdot + O_2 \rightarrow O_3$$

Ozonul rezultat absoarbe radiațiile cu λ mai mici de 300 nm, adică lungimile de undă dăunătoare sistemelor vii. Fotoreacția este următoarea :

$$h\nu + O_3 \rightarrow O_2 + O\cdot$$

Fotoprodușii rezultați reintră în reacțiile anterioare.

În ceea ce privește lumina vizibilă, în afara proceselor la nivel molecular descrise anterior, ea influențează și comportamentul plantelor ca atare, precum și al animalelor inferioare sau superioare. Astfel, o serie de plante,

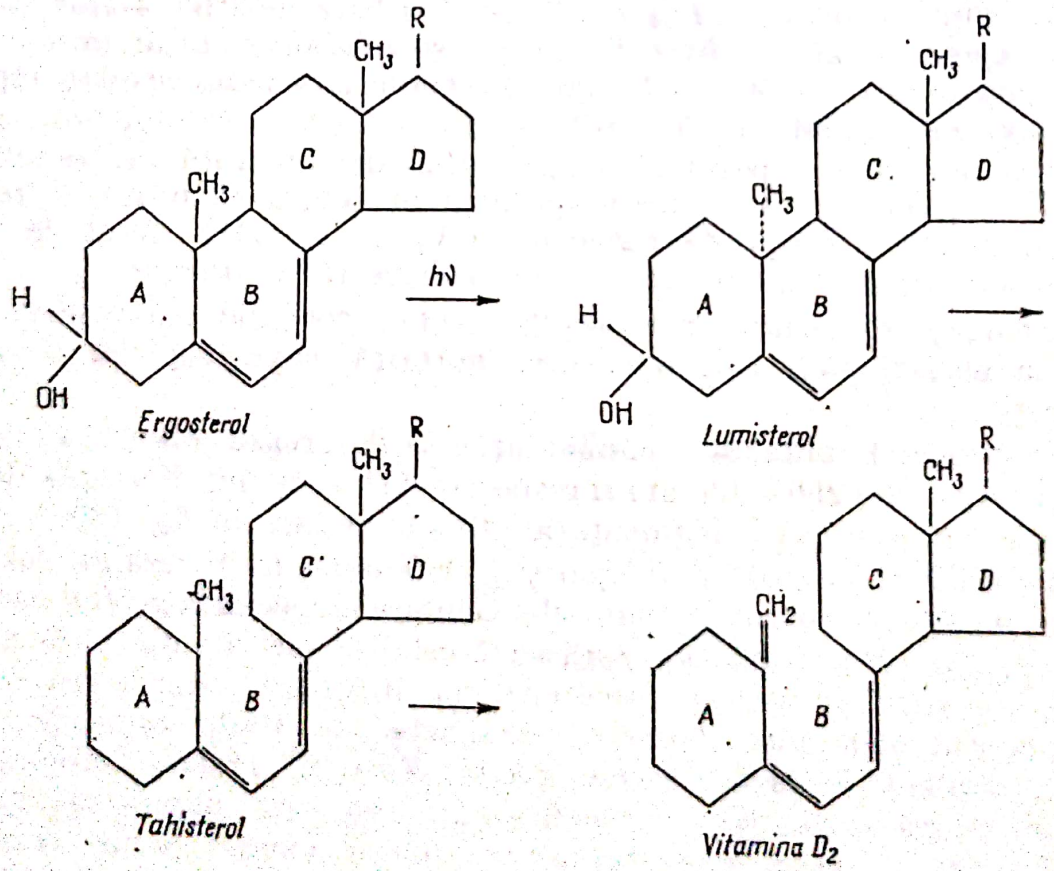


Fig. 140 Reacțiile fotochimice de transformare a ergosterolului în vitamina D_2.

Scanned with OKEN Scanner

prezintă fenomenul de fototropism, fenomen ce se concretizează prin tendința unor plante de a se orienta în direcția sursei de lumină. De asemenea, creșterea plantelor este influențată de lumină. Curba lumină-creștere are forma unui clopot, ceea ce înseamnă că există un optim de lumină pentru creșterea plantelor. Unele animale inferioare sau superioare au tendința de a se apropia (fototactism pozitiv) sau de a se depărta de sursa de lumină (fototactism negativ). La alte animale (cameleon, pești), expunerea la lumină provoacă deplasarea pigmenților spre profunzime sau la suprafața pielii.

O serie de alte experimente efectuate pe animale superioare au arătat că în general lumina fortifică organismul. De aici și utilizarea luminii în fototerapia medicală. Se poate folosi fie lumina naturală (helioterapie) fie lumina artificială (fizioterapia).

Acțiunea biologică a radiațiilor infraroșii este consecința absorbției lor de către celulele pielii și a țesutului subcutanat. Ele nu pot pătrunde în profunzimea organismului iradiat. În urma absorbției radiațiilor infraroșii, pielea și țesutul subcutanat se încălzesc, ceea ce face să crească metabolismul local și să se producă de asemenea o vasodilatație locală. Modificările circulatorii și metabolice locale, au repercusiuni asupra stării generale a organismului prin faptul că determină o stimulare nervoasă reflexă avînd ca punct de plecare excitația cutanată. Ca o consecință, în funcție de doza absorbită și de starea pacientului, se pot obține anumite ameliorări într-o serie de afecțiuni. Astfel radiațiile infraroșii sînt indicate în tratamentul edemelor inflamatorii și în edemele de stază, în reacțiile inflamatorii ale țesuturilor interstițiale din jurul diferitelor organe, în celulite, în tulburări de circulație periferică, arterite obliterante etc.

Acțiunea prelungită poate induce leziuni, în special oculare : fotofobii, opacifierea progresivă a cristalinului, paralizie a irisului, dezlipire de retină, cataracte. Se recomandă purtarea unor ochelari speciali de protecție.

BIBLIOGRAFIE

K. C. Smith, P. C. Hanawalt — *Molecular Photobiology*, Academic Press, New-York London, 1969.

A. D. Mac. Laren, D. Shugar — *Photochemistry of Proteins and Nucleic Acids*, Pergamon, Press, London, 1964.

15.4. LASERII ȘI APLICAȚIILE LOR ÎN MEDICINĂ ȘI BIOLOGIE

15.4.1. NOȚIUNI GENERALE

Laserul este o sursă de radiații luminoase, caracterizată de proprietăți de coerență spațială și temporală, puritate cromatică deosebită, directivitate și intensitate mare. Denumirea sa provine din limba engleză, de la inițialele cuvintelor „light amplification by stimulated emission of radiation" (amplificare de lumină prin emisie stimulată de radiații). Emisia

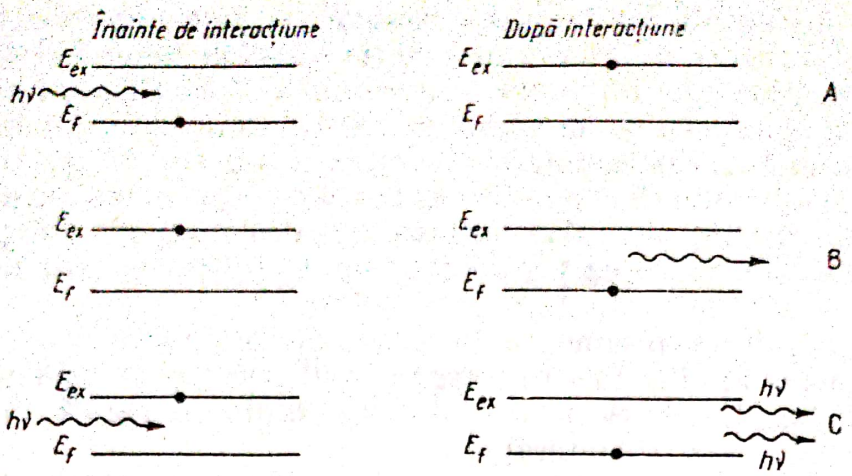


Fig. 141 Trei tipuri de interacțiune a radiațiilor electromagnetice cu un sistem cuantificat (atom sau moleculă):
A — absorbție, B — emisie spontană, C — emisie stimulată (după M. Y. Bernard — Maser et Laser, 1965, P.U.F.).

stimulată a fost prevăzută teoretic de către Einstein în 1917; laserul a fost realizat în mod concret în 1960 de către Maiman.

La nivel atomic, mecanismul emisiei laser este următorul: se consideră un atom excitat, capabil să emită un foton de energie $h\nu$, dezexcitîndu-se. Există două posibilități de dezexcitare: spontană și stimulată. Dezexcitarea stimulată se produce atunci cînd atomul este lovit de un foton avînd exact aceeași energie $h\nu$. În acest caz se va emite un al doilea foton a cărei undă asociată va fi riguros în fază cu unda asociată fotonului incident. Coincidența aceasta de fază este caracteristică numai emisiei stimulate (fig. 141).

Pentru a obține un efect de amplificare este necesar ca emisia să se producă simultan la un număr foarte mare de atomi, deci să aibă loc o dezexcitare în lanț, cooperativă. În mod normal, atomii se află în marea lor majoritate în stare fundamentală. Realizarea unei emisii stimulate în lanț, devine posibilă numai prin inversarea proporției dintre atomii în stare fundamentală și cei excitați. Această inversiune de populație se produce printr-un aport de energie din exterior. O amplificare mai puternică se obține dînd fluxului de fotoni coerenți posibilitatea să parcurgă substanța emisivă de mai multe ori. La fiecare trecere, sînt scoși prin emisie stimulată alți fotoni, riguros în fază cu cei incidenți.

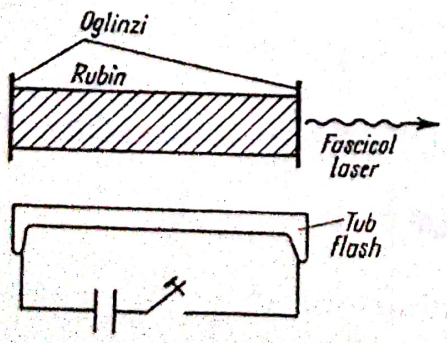


Fig. 142 Primul tip de laser. (După F. Grémy, J. Perrin — Eléments de biophysique, t. II, 1970).

Construcția laserului. Primul laser era constituit dintr-un cristal alungit de rubin (mediul emisiv), situat între două oglinzi (care aveau rolul de face fasciculul coerent să se reflecte de mai multe ori și astfel să se amplifice prin scoatere de noi fotoni). Sursa de energie era reprezentată de o lampă flash, care emitea lumină obișnuită (fig. 142). La-

Scanned with OKEN Scanner

serii utilizaţi astăzi sînt de mai multe categorii, construcţia lor depinzînd de mai mulţi factori : modul de funcţionare, sistemul de pompaj, tipul de material activ (solid, gazos, substanţă organică).

Proprietăţile radiaţiei laser. Puterea instantanee şi intensitatea energetică a radiaţiei laser sînt considerabile. De exemplu pentru un laser care radiază un Joule într-un impuls de 10^{-6} sec., puterea este de un megawatt. Intensitatea energetică pentru un unghi solid de $4 \cdot 10^{-9}$ steradiani este de $0{,}25 \cdot 10^{15}$ watt/sterad. Această energie poate avea efecte distructive datorită şocului termic, efecte ce pot fi puse pe seama componentei electrice a cîmpului electromagnetic care constituie unda laser. Presiunea radiaţiei poate atinge în zonele focalizate 30 atm. în funcţionare continuă şi 10^9 atm. în funcţionare declanşată. La puteri mai slabe (deci cîmpuri electromagnetice mai mici), apar efecte care nu se întîlnesc la lumina obişnuită — acestea sînt efectele neliniare (de ex. polarizarea neliniară şi absorbţia multifotonică).

15.4.2. APLICAŢII ÎN MEDICINĂ ŞI BIOLOGIE

Aplicaţiile laserilor în aceste domenii se află încă în faza de început şi se bazează în special pe efectele termice ale radiaţiei laser. Se pot distinge trei categorii de probleme legate de acestea : aplicaţii clinice, aplicaţii în cercetare (în special în citologie) şi probleme privind protecţia contra radiaţiei laser.

În *oftalmologie*, laserul se poate utiliza în tratamentul dezlipirii de retină, prin fotocoagulare. Dispozitivul folosit în acest scop este alcătuit dintr-un laser de putere mică, ataşat unui oftalmoscop. Intervenţia este complet nedureroasă, cu minimum de lezare şi fără efecte laterale. Retina aderă foarte bine şi cicatrizarea este rapidă. Fotocoagularea cu laser se foloseşte în special în cazul retinopatiilor centrale seroase, coroiditei centrale etc. Se încearcă folosirea laserului şi la distrugerea unor tumori ale ochiului.

S-au făcut o serie de studii privind utilizarea laserului la distrugerea *tumorilor canceroase*. Progresele sînt însă destul de lente, pe de-o parte datorită nivelului tehnologic actual limitat, pe de altă parte deoarece nu se cunoaşte încă bine mecanismul de acţiune al radiaţiei laser la nivelul acestor tumori. De aceea, laserul nu este recomandat ca mijloc de tratament, decît în anumite tumori cutanate sau mucoase.

În *dermatologie*, laserul poate fi folosit la distrugerea unor leziuni pigmentate (angioame, melanoame etc.), datorită faptului că aceste zone absorb puternic radiaţia laser.

În *stomatologie*, rezultatele s-au dovedit mult mai puţin spectaculoase decît cele scontate. În fapt, aplicaţiile posibile se reduc la potenţarea eficacităţii fluorului, amalgamarea metalelor în tehnicile de laborator dentar, albirea dinţilor devitalizaţi. Această limitare a posibilităţilor de folosire în stomatologie se datorează în special faptului că nu există densităţi de energie adecvate, iar efectele sînt în cea mai mare parte calorice.

În *chirurgia fină*, ca o problemă de viitor se studiază posibilitatea utilizării bisturiului laser.

Scanned with OKEN Scanner

Laserul reprezintă un mijloc foarte eficient și precis pentru *studii asupra celulei*, datorită faptului că emite un fascicul de radiații coerent și monocromatic, de intensitate mare. Se poate obține un fascicul foarte fin, cu o durată a pulsului foarte mică, permițînd iradierea celulelor în mișcare. Se pot obține diferite informații asupra celulei prin analiza funcției organitelor celulare, studiul efectelor radiației laser asupra diferitelor părți ale celulei vii etc. S-a constatat că iradierea laser produce întîrzierea diviziunii celulare, pierderea sincronismului, întîrzierea creșterii celulare, afectează diferențierea celulară. În ceea ce privește acțiunea asupra macromoleculelor cu activitate biologică importantă (proteine, acizi nucleici etc.), s-a constatat că efectele sînt minore și sînt amplificate de prezența coloranților.

Întrucît radiația laser poate avea efecte nocive asupra unor părți ale organismului, se impune găsirea unor *metode de protecție* adecvate. Organul cel mai vulnerabil este ochiul, mai ales pentru domeniul vizibil al spectrului. În domeniul ultraviolet, radiațiile sînt absorbite de proteinele și acizii nucleici din mediile oculare. Se poate produce keratită corneală. În vizibil și infrarosu apropiat sînt vizate zonele pigmentate (retina, coroida, epiteliul pigmentar). Efectele sînt de natură termică. În infraroșu, sînt sensibile zonele cu conținut mare în apă (umorile și cristalinul). În afară de ochi sînt expuse și zonele cutanate descoperite ale corpului (fața, mîinile), pentru care există riscul unor arsuri superficiale grave. Se pune problema determinării pragurilor de leziune prin studiul bioefectelor laser și efectuării unor măsurători asupra parametrilor fasciculelor laser primare și reflectate întîlnite în laborator, ținînd seama de specificitatea fiecărui tip de laser.

Sînt cercetați parametrii emisiei coerente (mod de emisie, nivele de energie), factorii de propagare (medii difuzante, reflexii), factorii biologici (pigmentare, vascularizare).

În scopul evitării efectelor secundare se impun măsuri de izolare a instalației și a fasciculului laser, astfel încît împrăștierile secundare să fie cît mai reduse. Pentru evitarea intrării directe a fasciculului în ochii observatorului se utilizează oculare speciale.

BIBLIOGRAFIE

Laser Applications in Medicine and Biology, vol. 1,
M.L. Wolbarsht (ed.), Plenum Press, New York-London, 1971.

15.5. MICROUNDELE : INTERACȚIUNEA LOR CU SISTEMELE BIOLOGICE

15.5.1. CÎMPURI DE MICROUNDE

Interacțiunea dintre cîmpurile de microunde și sistemele biologice este o problemă actuală ce prezintă un mare interes, datorită faptului că utilizarea microundelor s-a extins foarte mult în domenii ca : radar, radionavigație, radioastronomie, radiometeorologie, radiocomunicații, fizică nucle-

Scanned with OKEN Scanner

ară şi fizioterapie. Cercetările privind mecanismul acţiunii acestor radiaţii au ca scop şi stabilirea intensităţilor de iradiere maximă admisibilă pentru cei expuşi la acţiunea microundelor.

Aşa cum s-a arătat în partea introductivă a acestui capitol, microundele fac parte din grupa radiaţiilor neionizante şi sînt unde electromagnetice cu frecvenţa cuprinsă între 300 - 300 000 MHz*. Lungimile de undă corespunzătoare acestor frecvenţe se pot calcula cu relaţia

$$\lambda = \frac{c}{\nu}$$

unde λ — lungimea de undă; c — viteza luminii în vid şi ν — frecvenţa.

Intensitatea cîmpului de microunde se măsoară în unităţi de putere (W/cm^2) mW/cm^2 sau $\mu W/cm^2$) pentru distanţe faţă de sursa de radiaţii mai mari decît lungimea de undă şi în V/cm sau A/cm pentru distanţe mai mici decît lungimea de undă.

După lungimea de undă microundele pot fi împărţite în trei grupe şi anume: milimetrice (1—10 mm), centimetrice (1—10 cm) şi decimetrice (1—10 dm).

Principalul element care diferenţiază efectul biologic al celor 3 grupe de microunde este puterea lor de pătrundere. Astfel undele milimetrice sînt absorbite de stratul superficial al pielii, undele centimetrice ajung la o profunzime de 2—4 cm iar cele decimetrice chiar la profunzimi mai mari. În figura 143 este reprezentată grafic adîncimea de pătrundere în funcţie de frecvenţă pentru două cazuri limită şi anume: pentru ţesuturi cu un conţinut mare de proteine (cristalinul ocular) şi pentru ţesuturi cu un conţinut mare de apă (membrana apoasă).

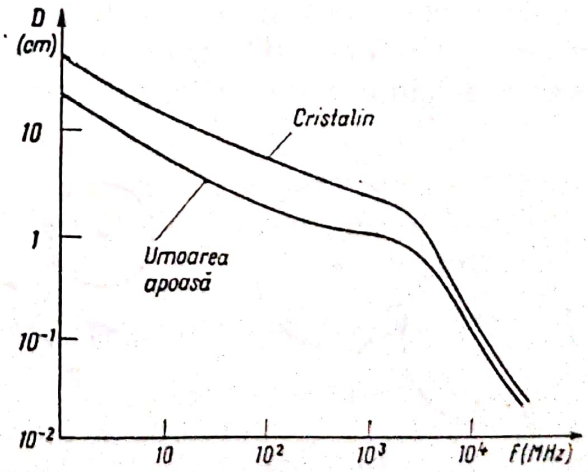


Fig. 143 Adîncimea de pătrundere a microundelor în ţesuturi în funcţie de frecvenţă:
a) pentru ţesuturi cu un conţinut mare de proteine (cristalinul);
b) pentru ţesuturi cu un conţinut mare de apă (umoare apoasă).

Pentru frecvenţe pînă la 1000 MHZ (1 GHz) există o dependenţă destul de slabă a pătrunderii cu frecvenţa. Peste 10 GHz valorile pătrunderii se apropie de cele cunoscute la infraroşii. Microundele peste 10 GHz sînt complet absorbite de piele, adîncimea lor de pătrundere fiind mai mică de 1 mm.

* Pentru obţinerea cîmpurilor de microunde se utilizează tuburi speciale. Astfel, pentru puteri mici se utilizează tuburi oscilatoare de tip far (la frecvenţe joase) sau clistroane (la frecvenţe ridicate). La puteri mari se utilizează un tip special de tuburi — magnetroane — ce lucrează pe principiul mişcării electronilor într-un cîmp magnetic. Modul de obţinere, circuitele, sistemele de transmisiune şi de radiaţie sînt probleme tehnice complexe ce nu fac obiectul acestui curs

15.5.2. MECANISMELE BIOFIZICE ALE EFECTELOR IRADIERII CU MICROUNDE

Eforturile de explicare pe baze biofizice a efectelor biologice ale microundelor s-au axat pe mai multe direcţii de cercetare dintre care analizăm cîteva.

Efectele forţelor induse de cîmpurile electrice alternative

Aceste efecte au fost puse în evidenţă de H e l l e r (1959) care a observat orientarea microorganismelor perpendicular pe direcţia cîmpului electric.

Dielectricii se pot împărţi în două clase şi anume:

a) dielectrici a căror molecule sînt dipolare, adică molecule la care centrele de greutate ale sarcinilor negative şi pozitive nu coincid, fapt care duce la apariţia a doi poli — pozitiv şi negativ — şi de aici denumirea de dipol;

b) dielectrici a căror molecule sînt nepolare, la care centrele de greutate ale sarcinilor electrice negative şi pozitive coincid (fig. 144).

Sub acţiunea cîmpurilor electrice apar forţe de natură electrostatică care au ca efect, fie orientarea dipolilor în cazul substanţelor cu molecule dipolare, fie apariţia unor „dipoli induşi" în cazul substanţelor cu molecule nepolare datorită deplasării sarcinilor negative şi pozitive ale atomilor (şi implicit a centrelor lor de greutate). În interiorul substanţei sarcinile electrice ale dipolilor se vor compensa dar la suprafaţă se va crea o distribuţie de sarcini necompensate, pozitive în locurile unde iese cîmpul electric (reprezentat printr-un vector) şi negative în locurile unde intră cîmpul electric (fig. 145).

Dacă cîmpul electric este neuniform (adică un cîmp care are intensităţi diferite pe diferite direcţii) şi acest lucru se poate întîmpla fie din cauza formei neregulate a substanţei dielectrice fie chiar a cîmpului creat, apar în afară de forţele de orientare şi forţele de deplasare în direcţia intensităţii de cîmp maxim (fig. 145). Apare astfel fenomenul de dielectroforeză,

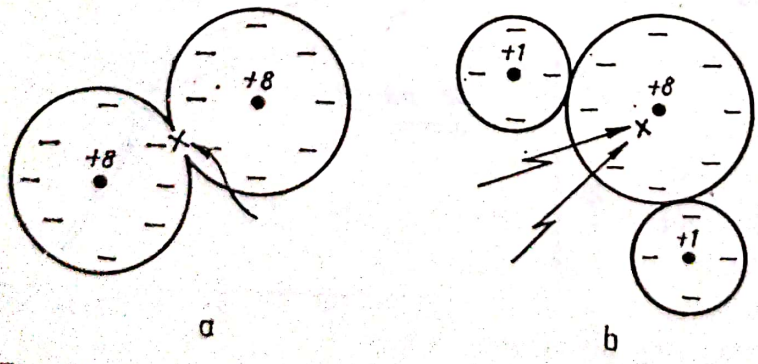


Fig. 144 *a*) Molecula de oxigen este nepolară deoarece centrul sarcinilor negative coincide cu centrul sarcinilor pozitive;
b) Molecula de apă este dipolară deoarece centrele sarcinilor pozitive şi negative nu coincid.

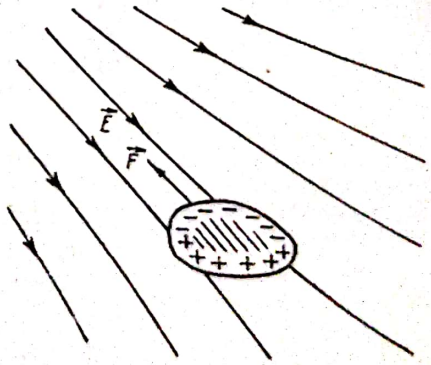


Fig. 145 Un obiect din material dielectric situat într-un cîmp neuniform simte o forţă de atracţie către regiunile de intensitate mai mare a cîmpului (fenomenul de dielectroforeză).

Scanned with OKEN Scanner

adică fenomenul prin care, sub acţiunea unui cîmp electric, se produce deplasarea unor substanţe neutre din punct de vedere electric, dar care se polarizează sub acţiunea acestui cîmp. Tot pe baza acestor forţe de deplasare şi orientare în cîmp electric, este explicată şi orientarea microorganismelor datorată structurilor neuniforme.

Sub influenţa cîmpurilor electrice alternative dipolii se orientează alternativ încercînd să urmărească variaţiilé cîmpului. La frecvenţe mari apare o întîrziere între variaţiile de cîmp şi orientarea dipolilor, datorită unui timp necesar de orientare polară. Acest lucru are ca rezultat apariţia efectului termic, ca o consecinţă a lucrului mecanic consumat în tendinţa de orientare a dipolilor.

EFECTELE CÎMPURILOR DE MICROUNDE ASUPRA MEMBRANELOR BIOLOGICE

Efectele asupra excitabilităţii membranelor biologice sînt un subiect mult controversat. Se ştie că în curent continuu şi la frecvenţe joase este posibilă excitaţia cu o densitate de curent de aproximativ 1 mA/cm² de ţesut. În domeniul microundelor (datorită frecvenţei ridicate densitatea de curent necesară este şi mai mare. S-a estimat prin calcul că, în domeniul microundelor, cîmpurile de intensităţi inferioare celor necesare pentru producerea efectului termic pot induce în membranele biologice potenţiale ale căror valori sînt cu cîteva ordine de mărime mai mici decît potenţialul de repaus. De aceea aceste cîmpuri nu pot să excite sau să schimbe proprietăţile de excitabilitate ale membranelor.

La nivel membranar iradierea cu microunde duce la apariţia cataractei prin „oboseală mecanică", datorită pierderii elasticităţii capsulare a cristalinului.

Membrana capsulară a cristalinului are două funcţiuni. Una este aceea de membrană D o n n a n ce permite să treacă apa şi alte substanţe necesare metabolismului cristalinului. Cealaltă funcţiune a membranei capsulare este dată de elasticitatea sa, care permite modificarea formei cristalinului. După iradieri excesive proprietăţile elastice ale capsulei sînt alterate fapt care duce la o oboseală mecanică a membranei, evidenţiată de opacifierea şi friabilitatea capsulei. În această situaţie capsula nu-şi mai îndeplineşte bine rolul de membrană D o n n a n şi aceasta are ca urmare modificarea structurală chiar a cristalinului, a cărei consecinţă este formarea cataractei.

EFECTE LA NIVELUL MOLECULAR ALE IRADIERII CU MICROUNDE

În cazul transmisiunilor radar* cînd în apropierea sursei de radiaţii intensitatea cîmpului poate atinge valori de ordinul kV/cm pot să apară efecte datorate modificărilor de orientare ale biopolimerilor. Studiile detaliate ale proprietăţilor dielectrice ale macromoleculelor biologice nu indică însă existenţa unor fenomene de rezonanţă şi acest lucru

* În radar transmisiunea cîmpului electromagnetic de microunde se face în impulsuri. La vîrful impulsului intensitatea cîmpului poate fi mult mai mare decît intensitatea medie care s-ar face simţită în efectul termic.

este explicat prin gradul mare de absorbţie ce este caracteristic materialelor biologice. Apariţia „relaxării dielectrice"* a fost explicată pe baza proprietăţilor apei din ţesuturi care avînd molecule bipolare (cu moment polar permanent) poate produce asemenea fenomene.

15.5.3. EFECTELE BIOLOGICE ALE IRADIERII CU MICROUNDE

Efectele biologice ale iradierii cu microunde se împart în două grupe după intensitatea cîmpului electromagnetic la care este supus organismul şi anume : efecte termice ale cîmpurilor de mare intensitate şi efecte netermice ale cîmpurilor de mică intensitate.

EFECTELE BIOLOGICE ALE IRADIERII CU CÎMPURI DE MICROUNDE INTENSE

Aceste efecte se datoresc în principal acţiunii termice a microundelor de intensităţi mari. Efectul termic maschează alte mecanisme de acţiune. Cele mai severe efecte le au undele centimetrice urmate de undele decimetrice şi milimetrice. În esenţă microundele de mare intensitate duc la un indrom hipertermic ce poate provoca moartea.

EFECTELE BIOLOGICE ALE IRADIERILOR CU CÎMPURI DE MICROUNDE DE INTENSITATE MICĂ

Deşi la intensităţi mici temperatura corpului nu creşte şi animalul de experienţă rămîne clinic sănătos pot apărea unele schimbări morfologice şi fiziologice reversibile. La expuneri de lungă durată (10—12 luni) pot apărea însă şi efecte ireversibile.

După iradierea cu unde milimetrice structurile cel mai serios afectate sînt fibrele senzoriale nervoase ale pielii, acţiunea fiind însoţită de modificări histochimice. Iradierea cu unde centimetrice duce la modificări mai severe deoarece acestea acţionează atît asupra fibrelor nervoase ale pielii cît şi asupra fibrelor nervoase ale viscerelor şi sinapselor interneuronale ale cortexului cerebral. Expunerea la unde decimetrice pune în pericol în special fibrele nervoase ale viscerelor.

Ca rezultat al stimulării excesive a fibrelor nervoase ale diferitelor cîmpuri receptoare sînt trimise la creier impulsuri care induc schimbări patologice în celulele nervoase : micşorarea celulelor corticale, scăderea şi vacuolizarea citoplasmei neuronilor hipotalamici. Este perturbată de asemenea funcţia sistemului hipotalamo-hipofizar care la rîndul ei perturbă corelaţia neuroendocrină şi accentuează şi mai mult efectele asupra sistemului nervos şi viscerelor. Schimbările în structurile fine ale cortexului cerebral, observate în cursul cercetărilor corespund unor manifestări clinice de depresiune a reflexelor condiţionate ale animalelor iradiate şi duc la descreşterea sensibilităţii la stimuli auditivi. Schimbările în funcţia neuroendocrină a sistemului hipotalamohipofizar corespund la manifestări clinice reflectate de descreşterea presiunii sanguine. Aceste schimbări sînt reversibile, dispărînd după ce se termină irad ierea.

* Relaxarea dielectrică este definită ca descreşterea în timp a polarizării cînd cîmpul extern a fost înlăturat.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul iradierilor de foarte lungă durată (peste 12 luni) s-au observat schimbări ireversibile la fibrele nervoase ale viscerelor, în special ale miocardului.

Apar de asemenea schimbări degenerative ale epiteliului spermatogenetic al tubulilor testiculari, în celulele ficatului și epiteliului ce acoperă tubulii renali.

Efectul termic produs de microunde este utilizat în fizioterapie pentru încălzirea țesuturilor. În literatură se recomandă ca intensitatea de cîmp să nu întreacă 1 000 mW/cm² pentru o suprafață de expunere de maxim 100 cm².

În cercetare, microundele sînt utilizate în tehnica rezonanței electronice de spin ce dă indicații asupra radicalilor liberi existenți în țesuturi precum și în determinarea rezistenței și capacității electrice a țesuturilor și a constantei dielectrice a sîngelui.

BIBLIOGRAFIE

M.S. Tolgskaya, Z.W. Gordon: *Pathological Effects of Radio Waves.* Consultants Bureau New York, 1973.
Schwan P.H.: IEEE Trans. Biomed. Eng. *19*, 304, 1972.

15.6. ULTRASUNETELE ȘI EFECTELE LOR

15.6.1. DEFINIȚII ȘI CLASIFICĂRI

Oscilațiile mecanice de frecvență între 16—20 000 Hz sînt percepute de către organul auditiv sub formă de sunete. Vibrațiile cu frecvență mai mică decît 16 oscilații pe secundă se numesc infrasunete, iar cele peste 20 000 Hz (20 kHz)—ultrasunete. Frecvența maximă a ultrasunetelor atinsă în prezent este de ordinul 2×10^9 Hz.

Împărțirea undelor elastice în sunete perceptibile (audibile) pentru urechea omului și în sunete neperceptibile (infra și ultrasunete) este convențională datorită particularităților aparatului auditiv al omului. Multe animale reacționează la ultrasunete, de exemplu : cîinii, cobaii și șobolanii percep pînă la 38—40 kHz, liliecii 56—63 kHz. Greierii produc vibrații cu frecvența cuprinsă între 20—40 kHz.

15.6.2. PRODUCEREA ULTRASUNETELOR

Vibrațiile elastice de frecvență ultrasonoră se obțin cu ajutorul unor dispozitive care în mod obișnuit se numesc *traductoare*, care se împart în : electromecanice (electromagnetice, electrodinamice, piezoelectrice și magnetostrictive), aerodinamice (sirenele), hidrodinamice și mecanice. Din categoria traductoarelor electromecanice amintite, cele mai des utilizate sînt cele piezoelectrice și magnetostrictive, avînd gama de frecvență

Scanned with OKEN Scanner

10^3—10^7 Hz. Ele se compun din două părţi principale : un generator care produce curent electric alternativ de frecvenţă necesară şi un vibrator care transformă energia electrică obţinută de generator în vibraţii mecanice.

a) *Traductorul (emiţătorul) piezoelectric* se bazează pe efectul piezoelectric care constă din polarizarea electrică a unor materiale cristaline atunci cînd sînt supuse unor solicitări mecanice. Materialele menţionate prezintă şi un *efect invers* ; în urma supunerii lor acţiunii cîmpului electric prin aplicarea unei diferenţe de potenţial în două puncte determinate ale materialului, acesta este deformat. Prin aplicarea unei tensiuni alternative, materialul vibrează, emiţînd unde acustice în mediul înconjurător. Efectul piezoelectric depinde de axele geometrice ale unui cristal de cuarţ (sau turmalină). Frecvenţa de rezonanţă a plăcii de cuarţ este dependentă de dimensiunile ei. Astfel, frecvenţa de rezonanţă care se produce după direcţia x, notată cu $(f_0)_x$ este dată de relaţia empirică :

$$(f_0)_x = \frac{285}{d}\ \text{kHz}$$ în care d = grosimea plăcii în cm.

Intensitatea sunetelor (sau ultrasunetelor, în funcţie de frecvenţa tensiunii alternative utilizate) se calculează cu relaţia :

$I = 3{,}6 \cdot 10^8 \cdot f^2 \cdot U^2/\rho\, c$ în care : I = intensitatea în W/cm^2, U = tensiunea în V, $\rho\, c$ = impedanţa caracteristică a mediului.

În ultimul timp s-au pus la punct şi alte substanţe piezoelectrice naturale (fosfat de amoniu) sau artificiale (titanatul de bariu) — un material ieftin, care se prelucrează uşor sub diferite forme şi furnizează puteri ridicate (~100 W).

b) *Traductorul (emiţătorul) magnetostrictiv* se bazează pe efectul magnetostrictiv care constă din modificarea dimensiunilor unui corp feromagnetic sub acţiunea cîmpului magnetic. Fenomenul este reversibil, astfel dacă o forţă mecanică produce o deformare a corpului din materialul feromagnetic, ia naştere o forţă magnetică. O bară de lungimea l suferă scurtări la fiecare alternanţă a cîmpului, deci oscilează cu o frecvenţă dublă faţă de cea a tensiunii. Dacă bara este *premagnetizată* oscilează cu aceeaşi frecvenţă ca cea a tensiunii aplicate pe bobină. Frecvenţa proprie de vibraţie a barei se calculează :

$$f_n = \frac{n}{2l}\sqrt{\frac{E}{\rho}}$$

în care : E = modulul de elasticitate, ρ = densitatea materialului, n = numărul armonicelor, l = lungimea barei. Unul din avantajele generatoarelor magnetostrictive este acela că nu utilizează tensiuni mari, deci nu ridică probleme speciale de izolaţie.

Scanned with OKEN Scanner

15.6.3. EFECTELE ULTRASUNETELOR

— *Efectele fizice ale ultrasunetelor* sînt : a) Efecte mecanice (cavitaţie, omogenizare, dispersare etc.) ; b) Efecte electrice (formarea dublului strat ionic la suprafaţa de separaţie între două medii, datorită deplasării ionilor apare un salt de potenţial) ; c) Efecte optice (se modifică indicele de refracţie al substanţei) ; d) Efecte chimice şi electrochimice, caracterizate prin procese de oxidaţie, mărirea vitezei de reacţie şi a efectului catalizatorilor. Macromoleculele, în special cele liniare, se rup, se modifică conductibilitatea electrică a lichidelor ; e) *Efectul termic* se datoreşte energiei absorbite. Cantitatea de căldură degajată depinde de intensitatea cîmpului ultrasonic, coeficientul de absorbţie etc.

— *Efectele biologice ale ultrasunetelor*. Datorită directivităţii în propagarea U.S.-lor, este posibilă concentrarea unei energii relativ mari într-un spaţiu limitat, ceea ce face ca materia supusă acţiunii U.S.-lor să-şi modifice starea.

În ţesuturile materiei vii, pentru doze terapeutice, deci nu prea mari, apare o pseudo-cavitaţie. Această proprietate foarte importantă a U.S.-lor este o condiţie primordială a aplicării lor în terapie. Ţesuturile traversate de U.S. suferă o serie de efecte mecanice, termice şi chimice. Efectele termice apar sub forma ridicării temperaturii ţesuturilor iar cele chimice influenţează reacţiile de oxidoreducere. Ca urmare a acestor efecte în mediile biologice mai apar şi o serie de reacţii secundare, fiind greu şi uneori chiar imposibil de a stabili care componente sînt predominante.

Asupra sistemelor vii ultrasunetele au o acţiune asemănătoare cu cea produsă în polimerii din materia nevie. La o intensitate dată, U.S. provoacă coagularea albuminei dar nu influenţează starea serumalbuminei ; contribuie la reducerea vîscozităţii şi proprietăţilor de a se reduce în gel a gelatinei, provoacă creşterea gamaglobulinelor şi scăderea albuminelor ; totodată substanţele biologice pot fi oxidate şi polimerizate.

Aceste acţiuni sînt suferite mai ales de aminoacizi. U.S. descompun acizii nucleici, acizii condroitin-sulfurici şi hialuronici. Proteinele se desfac la nivelul legăturii peptidice dînd o combinaţie carbonilică şi una amidică.

U.S. acţionează asupra întregului metabolism celular.

De aceea este mai indicat să se vorbească de un mecanism de efecte biologice ale U.S.-lor, care este cu atît mai complicat, cu cît se studiază forme ale vieţii mai evoluate.

Studiile au dovedit că la organismele unicelulare răspunsurile sînt simple. La organismele superioare unde apare integrarea neuro-umorală apar şi efecte speciale asupra unor aparate şi sisteme (ex. sistem nervos, sistem circulator, aparat locomotor). După E l p i n e r, sub efectul ultrasunetelor protoplasma celulară este supusă unor vîrtejuri, mişcări intense care la nivel de ţesuturi se manifestă prin spasme tetanice, apoi prin paralizarea fenomenelor vitale în sens reversibil, apoi ireversibil, dacă U.S. acţionează prea intens sau un timp prea îndelungat. Din punct de vedere al efectelor biologice intensităţile pot fi :

1. Intensităţi mici sub 0,5 W/cm² care nu produc schimbări morfologice ale celulelor ;

Scanned with OKEN Scanner

2. Intensităţi medii între 1—5 W/cm² care pot duce la transformări celulare reversibile, marcate de o accelerare a fenomenelor fiziologice;

3. Intensităţi mari peste 5 W/cm² care produc schimbări ireversibile (nucleele celulelor se deformează şi se lizează).

Celulele tinere sînt mult mai sensibile la acţiunea U.S. decît cele bătrîne. Intensităţile mici produc creşterea vîscozităţii sîngelui, creşte frecarea internă. Leucocitele rezistă la diferite intensităţi care diferă după specie. Serumalbuminele şi colesterolul nu se modifică sensibil. Coagularea este accelerată.

Serul uman din grupa O/I/ ultrasonat, in vitro, îşi micşorează semnificativ rezistenţa electrică faţă de proba martor, în timp ce la serul din grupa A/II/ aceste modificări sînt nesemnificative, dacă ultrasonarea se face la frecvenţe relativ mici (18—24 kHz).

În urma ultrasonării se constată o modificare a ritmului cardiac la embrionul de găină în vîrstă de 2—6 zile. Ultrasunetele de mică intensitate şi joasă frecvenţă favorizează creşterea hepatomului RS-1 la şobolan, în direcţia longitudinală a fibrelor musculare din coapsa inoculată.

La iradierea oricărui ţesut pe lîngă sistemul circulator suferă modificări şi sistemul nervos. Ultrasunetele acţionează prin blocajul temporar al nervului iradiat. La unele celule nervoase s-a observat o micşorare a corpului celular datorită unor efecte de frecare, biochimice şi calorice.

În ţesutul neuro-muscular ultrasunetele, pe lîngă hiperemia deja amintită mai produc schimbări de tonus, spasmoliză şi mărirea activităţii musculare.

Muşchiul striat, in situ, răspunde la stimuli ultrasonici cu secuse a căror amplitudine depinde de frecvenţă.

Efectele terapeutice ale ultrasunetelor. Ultrasunetele sînt utilizate atît datorită efectelor produse de ele direct asupra organismului cît şi efectelor aerosolilor cărora le dau naştere.

Ultrasonoterapia are la dispoziţie toată gama de frecvenţe ultrasonice, cele optime fiind de 800—1200 kHz, în acest caz adîncimea de pătrundere în ţesuturi aflîndu-se între 5—7 cm. Gradul de absorbţie al energiei ultrasonice depinde de frecvenţă, astfel U.S. la frecvenţă înaltă sînt puternic absorbite, avînd *efect local* (acţiune locală). Acţiunile *generale* sînt caracteristice radiaţiilor de joasă frecvenţă. La doze moderate, pielea, are o permeabilitate mărită pentru substanţe medicamentoase. Dozele mijlocii produc vasodilataţie, iar dozele mari, vasoconstricţie. De aici rezultă că un rol important îl are dozarea şi stabilirea dozei, aceasta fiind problema fundamentală a ultrasonoterapiei.

În practică se dozează intensitatea, puterea pe unitate de suprafaţă şi timpul, restul de parametri neputîndu-se doza.

Un rol important îl au U.S. în tratamentul stărilor reumatismale, în afecţiuni ale sistemului nervos periferic, în nevralgii şi nevrite. Aceste rezultate bune se datoresc acţiunii generale a U.S.-lor care sînt spasmolitice, antialgice şi antiinflamatorii. De asemenea, US-le sînt utilizate în afecţiuni ale aparatului locomotor, ale nervilor periferici, în afecţiuni circulatorii, inflamaţii acute, în tratamentul spondilozei şi spondilitei, bolii ulceroase, spasmelor pilorice şi intestinale.

Scanned with OKEN Scanner

15.6.6. DIAGNOSTICUL CU ULTRASUNETE

În scopuri de diagnostic, ultrasunetele sînt folosite pentru obținerea imaginilor optice ale țesuturilor în adîncime (ultrasonografia). Principiul metodei, metoda de ecou, constă în recepționarea impulsurilor ultrasonice, care sînt reflectate de pe suprafața de separație a țesuturilor. Impulsurile recepționate sînt transformate în imagini luminoase pe ecranul unui tub catodic.

Prin ultrasonografie se poate examina majoritatea structurilor țesuturilor moi, deci diagnosticul cu ultrasunete poate întregi diagnosticul cu razele X.

Metoda ecoului se aplică cu bune rezultate la examinarea creierului (ecoencefalogramă), a inimii (ultrasonocardiogramă).

BIBLIOGRAFIE

P. Biquara : *Les Ultrasons.* Presses Universitaires de France, Paris, 1972.
Elpiner I.E. *Biofizika ultrazvuka.* Moscova, 1973.

15.7. ACȚIUNEA BIOLOGICĂ A CURENTULUI ELECTRIC

15.7.1. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Curentul electric constituie unul din factorii fizici principali folosiți în practica medicală și în studiul fenomenelor biologice. El circulă într-un conductor, cînd la capetele acestuia se aplică o tensiune electrică (diferență de potențial) produsă cu ajutorul generatorilor electrici (pile, acumulatori, dinamuri, alternatori). Tensiunea aplicată face să apară în conductor un cîmp electric, dirijat de la polul pozitiv la polul negativ al generatorului. Datorită acestui cîmp, electronii din conductor, aflați în mișcare dezordonată capătă un surplus de mișcare pe direcția și în sens contrar cîmpului electric. Această mișcare suplimentară a purtătorilor de sarcină constituie curentul electric.

Mărimile mai importante prin care se definește un curent electric sînt : *tensiunea* (diferență de potențial) de la capetele conductorului străbătut de curent și *intensitatea* curentului.

Diferența de potențial necesară producerii curentului electric se datorește forței electromotoare (f.e.m.) care ia naștere în timpul funcționării generatorului.

Dacă f.e.m. este constantă, curentul produs este *continuu*, întrucît el circulă continuu în același sens. Dimpotrivă, cînd f.e.m. este variabilă, curentul respectiv este și el variabil ; variază în timp : sensul, tensiunea și intensitatea lui.

Dintre curenții variabili, cel mai important din punct de vedere practic este *curentul alternativ*, la care sensul, tensiunea și intensitatea alternează în mod periodic pe circuit. Cea mai simplă lege a acestei alternări se exprimă printr-o funcție sinusoidală ; de aceea, un astfel de curent se spune că este *sinusoidal*. Mărimea care arată de cîte ori curentul alternativ își schimbă sensul într-o secundă reprezintă *frecvența* și se măsoară

Scanned with OKEN Scanner

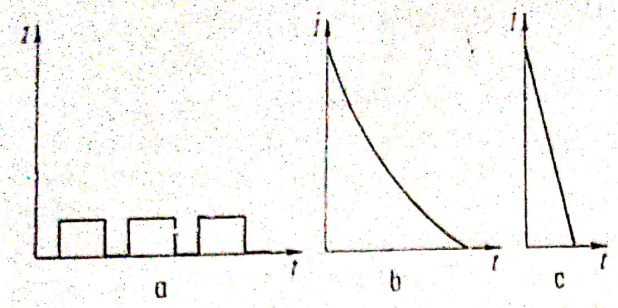


Fig. 146 Reprezentări grafice (în sistemul de coordonate intensitate-timp) ale unor impulsuri de curent electric: *a*) Impulsuri rectangulare; *b*) Impuls exponențial; *c*) Impuls triunghiular.

în *hertzi* (simbol: Hz). Cînd frecvența depășește 100 000 Hz, avem cazul *curentului de înaltă frecvență*, folosit mult în practica medicală.

Curentul alternativ posedă calitatea importantă de a fi ușor „transformat" prin dispozitive statice, fără piese mobile. Transformarea înseamnă ridicarea, respectiv coborîrea tensiunii; ea se realizează cu ajutorul transformatorilor. Un transformator de construcție specială este *bobina de inducție*, folosită în electrofiziologie: ea ridică mult tensiunea unui curent continuu, schimbîndu-l în același timp în curent alternativ. Una din alternanțele acestui curent are f.e.m. cu mult mai ridicată decît a celeilalte.

Cînd un curent electric are o durată foarte scurtă, bunăoară mai mică decît o miime de secundă, el se numește *impuls*. Graficul unui impuls în sistemul de coordonate intensitate-timp poate fi un dreptunghi, un triunghi sau o curbă exponențială (fig. 146).

Impulsurile rectangulare se obțin cu ajutorul generatorilor electronici; undele rectangulare produse în acest fel au o durată cuprinsă între 10 și 10^{-5} secunde. Impulsurile exponențiale se produc prin descărcarea condensatorilor. Graficul unei asemenea descărcări, în sistemul de coordonate (I, t) este o curbă exponențială, care coboară către axa t. Repeziciunea descărcării este definită de mărimea τ, numită *constantă de timp*, numeric egală cu produsul dintre capacitatea condensatorului și rezistența electrică a circuitului de descărcare. Cînd constanta de timp este suficient de mică, descărcarea condensatorului se transformă în impuls. O descărcare ritmică a unui condensator produce curentul numit faradic; dar acest curent se poate obține și cu ajutorul bobinei de inducție.

În experiențele de electrofiziologie, tensiunea electrică este aplicată, respectiv detectată pe un preparat cu ajutorul *electrozilor nepolarizabili*. Astfel de electrozi sînt alcătuiți dintr-un tub de sticlă în care se găsește un fir de metal, introdus în soluția uneia din sărurile lui.

Cînd tensiunea de studiat este foarte mică, ea trebuie amplificată; se folosesc în acest scop dispozitive amplificatoare alcătuite din tuburi electronice sau din semiconductori (tranzistori).

Înregistrarea rezultatelor se face cu *oscilograful catodic*. Este un aparat care trasează curbele corespunzătoare unor variații de tensiune electrică, ce intervin în diverse cercetări. Curbele apar pe ecranul unui *tub catodic* (tub cu fascicul de electroni); fluorescența ecranului transformă curbele trasate electronic în curbe luminoase.

15.7.2. EXCITANȚI ELECTRICI

Prin factor excitant se înțelege o variație a proprietăților mediului înconjurător, suficient de intensă, bruscă și îndelungată pentru a genera în celula vie fenomenul excitației.

Scanned with OKEN Scanner

NATURA ŞI PROPRIETĂŢILE EXCITANŢILOR ELECTRICI

Excitanţii electrici fac parte din grupul numeros şi divers al factorilor excitanţi fizici şi chimici; prin natura lor excitanţii electrici se apropie mult de excitanţii biologici naturali.

Printre proprietăţile excitanţilor electrici se numără unele care fac din ei cei mai utilizaţi factori excitanţi în medicină şi biologie:

— nu lezează ţesuturile şi pot fi aplicaţi în mod repetat;
— acţionează imediat (perioadă scurtă de latenţă);
— generează excitaţii în orice tip de celulă sau ţesut;
— pot fi măsuraţi cu precizie;
— pot fi aplicaţi în zone restrînse (ex. intracelular).

Excitanţii electrici reprezintă variaţii ale unor curenţi continui sau alternativi. În prezent se utilizează stimularea electrică în impulsuri.

LEGILE EXCITAŢIEI ELECTRICE

Pentru a putea iniţia fenomenul de excitaţie curentul ce traversează ţesutul trebuie să depăşească o anumită intensitate — *intensitatea liminară*. Această intensitate minimă determină *pragul excitaţiei*. Cînd curentul excitant este obţinut prin impulsuri rectangulare de durată foarte mare (teoretic infinită), intensitatea liminară se numeşte *reobază*.

Preparatul neuro-muscular alcătuit dintr-un nerv motor şi muşchiul inervat de acesta a constituit şi constituie un model util pentru studiul excitaţiei electrice. Pe nerv se aplică doi electrozi (catod şi anod) legat la o sursă de curent continuu. Se consideră că excitaţia nervului a avut loc cînd se constată apariţia unei scurte contracţii (svîcniri) a muşchiului inervat.

Potrivit *legii excitaţiilor polare*: *excitaţia porneşte de la catod la închiderea circuitului şi de la anod la deschiderea lui*. Această excitaţie depinde atît de intensitatea cît şi de sensul curentului aplicat pe nerv. Cînd sensul curentului este de la muşchi către nerv, curentul se numeşte *ascendent*; în caz contrar, curentul este *descendent*.

Pentru un curent de intensitate mijlocie, oricare ar fi sensul lui, excitaţia se produce (apare o svîcnire) atît la închiderea, cît şi la deschiderea circuitului. Curenţii slabi, ca şi cei puternici, produc numai o singură excitaţie şi anume: pentru curenţii slabi, indiferent de sensul lor, excitaţia apare numai la închiderea circuitului. Pentru curenţii intenşi, excitaţia apare la închiderea circuitului cînd curentul este descendent, sau la deschiderea circuitului, cînd curentul este ascendent. Aceste rezultate reprezintă *legile secuselor*, sau *legile lui Pflüger*.

G. Weiss a stabilit că intensitatea liminară i a curentului produs de unde rectangulare, de scurtă durată, variază invers cu durata t de trecere a curentului prin preparat. Acest rezultat a fost exprimat prin formula

$$i = \frac{a}{t} + b \qquad (1)$$

Scanned with OKEN Scanner

unde a şi b sînt doi coeficienţi care depind de condiţiile experienţei (suprafaţa electrozilor, locul unde se aplică etc.). Formula nu are însă o valabilitate generală, ci numai între anumite limite.

Dacă în formula (1) luăm $t = \infty$, obţinem $i = b$; adică, coeficientul b reprezintă intensitatea liminară a unui curent de lungă durată, deci reprezentînd reobaza. Obţinem, de asemenea, din formula (1)

$$t = \frac{a}{i-b} = \frac{a}{b\left(\frac{i}{b} - 1\right)}$$

Se vede de aici că raportul $\frac{a}{b}$ este pozitiv cînd $\frac{i}{b} > 1$, deci cînd intensitatea liminară este mai mare decît reobaza. Obţinem pentru raportul $\frac{a}{b}$ cea mai simplă expresie, dacă luăm

$$\frac{i}{b} - 1 = 1$$

de unde

$$i = 2\,b$$

Pentru această intensitate liminară, durata de trecere a curentului excitant este

$$t = \frac{a}{b}$$

Lapicque a dat acestui interval de timp numele de *cronaxie*. Aşadar, *cronaxia reprezintă durata minimă de trecere a curentului electric de intensitate egală cu dublul reobazei, capabil să genereze excitaţia. Excitabilitatea electrică variază invers cu cronaxia.*

Din cele de mai sus rezultă că principalii parametri ai excitabilităţii sînt reobaza şi cronaxia.

FENOMENE DE ELECTROTONUS

Prin „electrotonus" se înţelege difuziunea curentului electric pe fibra nervoasă, dincolo de regiunea dintre electrozi.

Să considerăm sciaticul de broască (fig. 147) pe care să aplicăm doi electrozi nepolarizabili A şi C, legaţi de un element galvanic. Curentul electric străbate porţiunea AC de nerv, mergînd de la A către C.

Luăm alţi doi electrozi nepolarizabili, îi legăm de bornele unui galvanometru şi cercetăm cu ei nervul în regiunile extrapolare. În imediata apropiere a electrozilor A şi C constatăm existenţa unor curenţi, ce au acelaşi sens cu curentul din AC. Aceştia sînt *curenţii electrotonici*: de partea anodului circulă *curentul anelectrotonic*, iar de partea catodului circulă curentul *catelectrotonic*, mai slab decît precedentul.

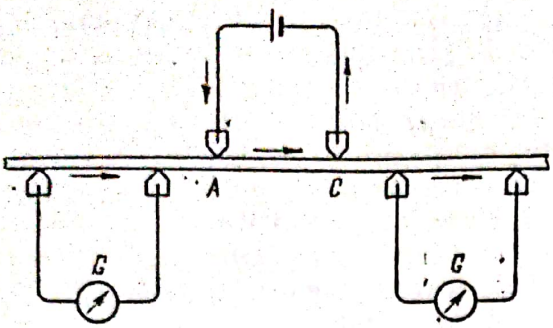


Fig. 147 Schema instalației de înregistrare a curenților electrotonici.

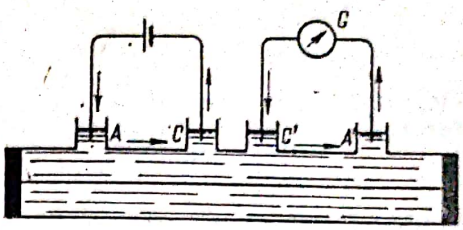


Fig. 148 Modelul fizic utilizat de Hermann pentru studiul curenților electrotonici.

Fiziologul L. Hermann a reușit să „modeleze" acești curenți, luînd un tub de sticlă (fig. 148) cu patru deschideri laterale, în care se găsește o soluție de sulfat de zinc. De-a lungul axei tubului este întins un fir de platină. Prin deschiderile laterale se introduc în soluție electrozi de zinc: doi din acești electrozi sînt legați de polii unui element galvanic, iar ceilalți doi la bornele unui galvanometru. De îndată ce dăm drumul curentului galvanic, galvanometrul deviază, indicînd trecerea unui curent, asemănător curenților electrotonici din experiența precedentă.

Fiziologii explică curenții electrotonici considerînd fibra nervoasă ca un cablu coaxial, alcătuit din doi conductori, separați printr-o teacă izolatoare. În fibră curentul merge de la anodul A (fig. 149) la anodul C, pe diverse traiectorii. Cea mai mare parte din curent trece direct de la A la C (traiectul 1) prin conductorul extern (mediul interstițial). Celelalte traiectorii posibile: 2, 3, 4 dau naștere curenților electrotonici.

Noi credem că această explicație nu convine curenților din experiența lui Hermann, acești curenți putînd fi datoriți difuziunii electrolitului din tub. În adevăr, curentul galvanic produce o electroliză: se mărește concentrația soluției de la electrodul A și se micșorează aceea de la electrodul C. Electrolitul difuzează de la concentrația mai mare către concentrația mai mică, deci difuzează de la C' către C. Între C' și A' apare o diferență de concentrație, ceea ce dă naștere unui curent, exact ca un element de concentrație. Sensul curentului este în circuit de la electrodul cu soluția mai concentrată către electrodul cu soluția mai diluată, ca și cum în tubul cu soluție curentul și-ar continua mersul prin soluție de la C' la A', avînd același sens cu curentul de la A la C.

Curenții electrotonici modifică excitabilitatea fibrei nervoase, în regiunile pe unde circulă: catelectrotonusul mărește excitabilitatea, iar anelectrotonusul o micșorează. Totul se petrece ca și cum curentul galvanic ar „pompa" o parte din excitabilitatea de la anod și ar trimite-o la catod.

Modificarea excitabilității se produce nu numai în regiunile extrapolare, ci și în spațiul inter-

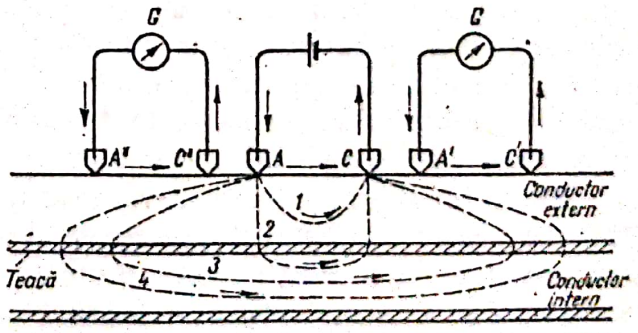


Fig. 149 Reprezentare schematică a curenților electrici în fibra nervoasă pe baza analogiei acesteia cu un cablu coaxial.

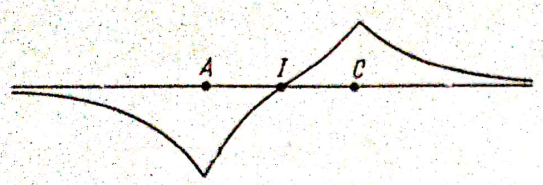


Fig. 150 Variaţia excitabilităţii fibrei nervoase în vecinătatea electrozilor de stimulare.

polar, între *A* şi *C*. Se înţelege că, dacă în jurul catodului excitabilitatea creşte, iar în jurul anodului scade, trebuie să existe în spaţiul interpolar un punct, unde excitabilitatea să nu fi variat: acesta este *punctul indiferent*. Poziţia lui variază cu intensitatea curentului excitant din AC: cînd intensitatea acestui curent creşte, punctul indiferent se depărtează de anod, apropiindu-se de catod.

Variaţia excitabilităţii nervului, datorită curenţilor electrotonici, se reprezintă prin curba din figura 150.

15.7.3. EFECTELE BIOLOGICE ALE CURENŢILOR ELECTRICI

Curenţii electrici produc un număr mare de efecte biologice, cele mai multe din ele fiind folosite practic în electrodiagnostic, cum şi în tratamentul medical. Totalitatea aplicaţiilor medicale ale curenţilor electrici constituie *electrologia*.

Efectele biologice ale curentului continuu. Cînd printr-o regiune a organismului, trece un astfel de curent, se pot produce două feluri de efecte: a) efecte ce apar în vecinătatea electrozilor şi b) efecte ce privesc întregul organism.

a) Din punct de vedere electrochimic organismul se poate asemăna cu un ansamblu de electrolizoare foarte mici — celulele — umplute cu o soluţie conductoare de electroliţi. Efectele fizico-chimice care apar în aceste condiţii sînt rezultatul acumulării şi descărcării ionilor în regiunea electrozilor. Prin electroliza clorurei de sodiu din ţesuturile în care sînt introduşi electrozii (ace de platină) ia naştere la catod NaOH, iar în regiunea anodului HCl, adică la catod îşi face apariţia o bază, iar la anod un acid. Aceşti produşi atacă ţesutul, formînd escare: escara negativă, de culoare cenuşie închisă, este cu mult mai întinsă decît escara pozitivă, colorată brun închis.

b) Efectele produse în organism se datoresc pătrunderii ionilor pe cale transcutanată. În adevăr, să aplicăm pe corp doi electrozi metalici, căptuşiţi cu un ţesut spongios, îmbibat cu o soluţie electrolitică. Cînd dăm drumul curentului galvanic, curenţii ionici pătrund în organism prin canalele glandelor sudoripare. O dovadă în această privinţă o avem prin experienţa cu „iepurii lui L e d u c".

În circuitul unui curent galvanic să introducem în serie doi iepuri *I* şi *II* (fig. 151) folosind electrozii spongioşi *A*, *M*, *N*, *C*. Anodul *A* şi catodul *C* sînt îmbibaţi cu o soluţie de cianură de potasiu CNK, iar electrozii intermediari *M* şi *N* cu o soluţie inofensivă de NaCl. Cînd dăm drumul curentului (50—100 mA) cationul K^+ de la anod porneşte către catod, pătrunzînd în iepurele *I*, fără nici o manifestare exterioară. Anionul toxic CN^- de la

Scanned with OKEN Scanner

catod se îndreaptă către anod, pătrunzînd în iepurele II, căruia îi provoacă moartea. În cazul cînd cationul este toxic, ca de pildă la sulfatul de stricnină, iepurele I moare în timpul trecerii curentului.

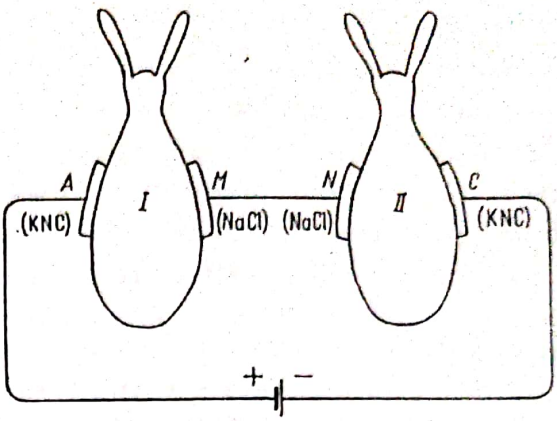


Fig. 151 Experiența lui L e d u c (explicații în text).

Efectele biologice ale curenților alternativi. Curentul de joasă frecvență (cîteva mii de hertzi)produce efecte excito-motoare ; dimpotrivă, curentul de înaltă frecvență (peste 100 000 Hz) nu produce nici efecte excitomotoare,nici excitosensitive. Se produce în schimb o degajare de căldură (diatermie) depinzînd de mărimea electrozilor, de frecvența curentului, cum și de structura anatomică a țesutului prin care trece curentul. Un curent de înaltă frecvență, cu intensitatea eficace de 3 A, nu prezintă nici un pericol pentru organism. Aceeași intensitate, dar la un curent de joasă frecvență, produce efecte dezastruoase.

Undele electromagnetice scurte (lungimea de undă de cîțiva metri pînă la cîțiva decimetri) produc și ele un efect diatermic, dar încălzirea are loc mai în adîncul țesuturilor.

15.7.4. UTILIZAREA CURENȚILOR ELECTRICI ÎN MEDICINĂ

Datorită efectelor sale biologice, curentul electric a găsit o largă aplicare în tratamentul medical și în diagnostic.

Curentul continuu este folosit în *ionoterapie*. După cum se știe, ionii medicamentoși pot fi introduși în organism fie pe cale electrică, fie prin injecție subcutanată. Aceasta din urmă este mai ușoară și mai promptă dar efectul ei este mai puțin durabil. În adevăr, s-a dovedit că unii compuși, introduși prin injecție subcutanată, se elimină repede din organism. Litina, de pildă, se elimină prin urină cam la o oră după injecția ei. Dimpotrivă, litina introdusă pe cale electrică, nu începe să se elimine decît după 24 de ore și se continuă încetul cu încetul timp de mai multe zile.

Introducerea electrolitică a ionilor medicamentoși se numește *ionizare*. Folosirea terapeutică a compușilor chimici, produși la electrozi este cunoscută sub numele de *electroliză*. Acțiunea terapeutică a unui curent continuu de cîțiva zeci de miliamperi, timp de cîteva minute, constituie *galvanizarea*. Datorită anelectrotonusului se obține prin galvanizare o scădere a excitabilității nervoase, folosită în tratamentul unor nevralgii. Galvanizarea poate fi asociată cu ionizare, ca și cu alte tratamente electrice, cum este diatermia.

Scanned with OKEN Scanner

Curentul variabil, de diverse forme, este folosit în medicină pentru efectul lui excitomotor. Curentul alternativ de joasă frecvenţă se aplică în tratamentul atrofiilor musculare şi a degenerescenţei neuromusculare. Curentul alternativ de frecvenţă medie (cîteva zeci de mii de hertzi) produce o creştere a pragului de excitaţie, astfel că acţiunea excitomotoare depăşeşte acţiunea asupra sensibilităţii.

Efectul excitosensitiv are o acţiune stimulativă, folosită în cardiologie, la reanimarea de urgenţă sau în cazuri cronice, cînd se asigură inimii un ritm sistolic permanent. *Electroşocul* se produce atunci cînd curentul alternativ, de intensitate mai mare, străbate encefalul. El provoacă la om crize convulsive, asemănătoare cu cele epileptice, avînd proprietăţi terapeutice în psihiatrie. S-a obţinut şi o anestezie electrică, locală sau generală, cu rezultate pozitive în cazul animalelor; dar aplicarea clinică la om este încă nesigură.

Curenţii de înaltă frecvenţă sînt folosiţi în medicină pentru efectul lor diatermic, produs în interiorul ca şi la periferia organismului . O încălzire în profunzimea ţesuturilor se obţine cu unde scurte. Datorită efectului diatermic se poate obţine o *electrocoagulare*, folosită cu deosebire în chirurgie. *Bisturiul electric*, străbătut de curenţi de înaltă frecvenţă, produce o incizie concomitent cu coagularea.

Electrodiagnosticul poate fi : de *stimulare*, cînd se cercetează răspunsul nervilor şi muşchilor la acţiunea curenţilor ; de *detecţie*, cînd se înregistrează activitatea electrică spontană a organismului.

a) Electrodiagnosticul de stimulare urmăreşte în general determinarea pragurilor de excitaţie ale unui grup de nervi şi muşchi. Pe această cale se pun în evidenţă modificările patologice ale reacţiilor electrice. Acestea sînt : *modificări cantitative* (privitoare la mărimea pragurilor de excitaţie, şi *modificări calitative* (cînd se ţine seama de felul cum se manifestă aceste reacţii electrice). Un electrodiagnostic cantitativ de stimulare constă din determinarea cronaxiilor muşchiulare.

Electrodiagnosticul de detecţie cercetează variaţiile de potenţial care apar în timpul funcţionării diverselor organe. Aceste cercetări pot da indicaţii preţioase cu privire la stările lor patologice.

15.7.5. ACCIDENTELE PRODUSE DE CURENŢII ELECTRICI

Dacă la trecerea lor prin organism curenţii slabi nu produc efecte dăunătoare, în schimb curenţii puternici, de intensitate mare, pot da naştere la accidente grave, deseori mortale.

Cînd atingem cu mîna capetele firelor aflate sub o tensiune electrică de zeci sau sute de V, avem o senzaţie neplăcută. De cele mai multe ori apare în antebraţ o contracţie dureroasă cu atît mai violentă, cu cît tensi-

Scanned with OKEN Scanner

unea curentului este mai mare ; în acelaşi timp apare şi o senzaţie de „şoc". Pentru o tensiune de cîteva mii V moartea survine imediat. În general, curentul omoară oarecum misterios, căci autopsia nu descoperă nici o leziune semnificativă.

În afară de efectele electrolitice, produse în punctele de contact, accidentele mai grave ale curentului electric sînt însoţite de arsuri, mergînd pînă la carbonizarea unei părţi din corp. În acest caz, rolul cel mai însemnat îl joacă rezistenţa electrică a organismului. Un acelaşi curent poate să provoace accidente diferite, căci rezistenţa electrică a corpului omenesc variază de la individ la individ : variază cu starea de umiditate, cu starea de curăţenie a tegumentelor, cu unele stări patologice etc. Electrocutarea este mai violentă cînd contactul cu pămîntul este mai perfect şi cînd pielea este umedă ; în acest caz, rezistenţa ce o întîmpină curentul la intrarea în organism este mică. După unele determinări, rezistenţa globală de la dosul mîinii pînă la regiunea anterioară a abdomenului este cuprinsă între 30 000 şi 40 000 Ω. În schimb, rezistenţa electrică măsurată între mîinile lucrătorilor manuali, cu pielea palmelor îngroşată, se ridică pînă la 100 000 Ω. Cînd pielea este uscată, datorită rezistenţei sale electrice mari, curentul produce un efect J o u l e intens, ce provoacă arsuri. În schimb, din cauza rezistenţei mari, curentul electric circulă prin organism cu o intensitate relativ mică, aşa încît electrocutarea survenită este mai puţin gravă.

În ultima analiză, intensitatea curentului constituie factorul de cea mai mare importanţă în producerea accidentelor electrice. Curenţii de tensiune ridicată, cum sînt curenţii bobinelor de inducţie, nu produc accidente, căci intensitatea lor este foarte mică. S-a dovedit că intensitatea minimă, care poate provoca accidente primejdioase, este de 25 mA pentru curentul alternativ şi de 50—100 mA pentru curentul continuu. De aceea, se spune că *curentul alternativ este de patru ori mai nociv decît curentul continuu*.

Traiectul curentului prin organism influenţează, de asemenea, foarte mult gravitatea accidentelor. Dacă în drumul lui curentul întîlneşte inima, efectul este mai dăunător. Astfel, dacă contactul se face prin picioare, pericolul este mai mic ; dacă se face printr-un picior şi o mînă, curentul străbate regiunea inimii şi pericolul este mai mare.

După unii cercetători, un factor care nu trebuie neglijat în toate aceste accidente este *atenţia* ; ea măreşte mult puterea de apărare a organismului împotriva curentului electric.

Un contact intenţionat este mai puţin periculos decît unul neaşteptat. De asemenea, somnul şi narcoza reduc mult din gravitatea accidentelor electrice.

BIBLIOGRAFIE

B ă r b u l e s c u N. — *Elemente de electricitate biologică*. Ed. Med. Buc. 1949.

G r é m y F. P a g è t S.F. — *Eléments de biophysique*. Vol. 1 Editions Medicales, Flammarion, Paris, 1966.

Scanned with OKEN Scanner

15.8. EFECTELE VARIAȚIILOR DE TEMPERATURĂ ASUPRA SISTEMELOR BIOLOGICE

15.8.1. NOȚIUNI GENERALE

Temperatura este un parametru de stare ce corespunde energiei cinetice medii a moleculelor care compun sistemul.

Intervenind direct la un nivel structural de bază, temperatura influențează, prin modificările ei, toate funcțiile sistemelor vii. Fenomenele biofizice care decurg în mod direct din mișcarea moleculelor și din existența forțelor de interacțiune moleculare, se află nemijlocit sub influența temperaturii. Astfel:

1. Difuzia moleculelor variază conform legii lui Nernst: $D = RT/F$ unde D = coeficientul de difuzie, R = constanta gazelor; T = temperatura absolută.

2. Tensiunea superficială se modifică în mod invers proporțional cu creșterea temperaturii.

3. Vîscozitatea crește invers proporțional cu temperatura.

4. Presiunea osmotică variază după legea: $pV = inRT$, unde: p = presiunea osmotică, R = constanta gazelor, V = volumul soluției, T = temperatura, i = coeficientul de ionizare specific, n = numărul de molecule de substanță dizolvată.

5. Potențialul electric de concentrație se modifică conform legii lui Nernst: $E = +RT/nF \ln (C_1)/(C_2)$, unde: E = potențialul electric, dintre cele 2 compartimente, R = constanta gazelor, T = temperatura, F = numărul lui Faraday, C_1 și C_2 concentrațiile ionilor din cele 2 compartimente, n = valența ionilor.

6. Reacțiile chimice sînt influențate de temperatură. Pentru reacțiile de tipul $A + B \rightarrow C + D$, viteza reacției este $v = k(a-x)\ (b-x)$, unde a este numărul inițial de molecule A, iar b este numărul inițial de molecule de tip B. Constanta k, de care depinde viteza reacțiilor, este, la rîndul ei, dependentă de temperatură, după formula lui Arrhenius: $\ln k = A - Q/RT$ unde A și Q sînt două constante. Pentru două temperaturi T și T', unde T este mai mare decît T', vom avea k mai mare decît k' și $\ln(k'/k) = Q(T - T'/TT')$. Dacă luăm $T - T' = 10°C$ atunci valoarea lui k'/k se numește Q_{10} și este egală cu $2 \div 4$ pentru majoritatea reacțiilor chimice. În cazul reacțiilor chimice reversibile, temperatura influențează constanta de echilibru în așa fel, încît atunci cînd temperatura crește, reacțiile care consumă căldura endotermică se accelerează iar atunci cînd temperatura scade, încep să domine reacțiile care produc căldură (exotermice).

7. Potențialul de oxidoreducere al unui sistem este influențat de temperatură după legea: $E = E_0 + RT/nF \ln (Ox)/Red)$, unde E = potențialul de oxidoreducere al sistemului considerat, E_0 = potențialul de oxidoreducere al sistemului de referință.

8. Reacțiile enzimatice sînt dependente de temperatură. Procesele biochimice necesită o energie de activare, astfel că viteza reacției poate

Scanned with OKEN Scanner

crește considerabil prin intervenția unor enzime care scad energia de activare necesară producerii reacției.

Cu privire la reacțiile enzimatice biologice, Crossier a enunțat următoarele principii:

a) orice proces fiziologic constă dintr-o înlănțuire de reacții biochimice;

b) viteza globală a procesului este determinată de viteza celei mai lente reacții care participă în desfășurarea evenimentelor;

c) cînd se modifică temperatura mediului, la o anumită valoare critică poate apărea o nouă reacție chimică, de unde producerea unor discontinuități în desfășurarea procesului;

d) pe măsura creșterii temperaturii, reacția cu coeficientul termic cel mai ridicat devine reacția cea mai rapidă.

15.8.2. EFECTELE VARIAȚIILOR DE TEMPERATURĂ

Urmărind acțiunea temperaturii asupra sistemelor vii, remarcăm că ne aflăm în situația studierii unor sisteme foarte complexe, în care acțiunea temperaturii se exercită pe toate nivelele, începînd cu nivelul elementar al energiei moleculare și sfîrșind cu nivelele de integrare superioară. Din acest punct de vedere, am putea împărți modificările produse sub acțiunea temperaturii în efecte primare și secundare:

a) efectele primare apar ca o consecință a acțiunii temperaturii asupra cineticii reacțiilor biochimice;

b) efectele secundare apar ca o consecință a modificărilor produse de temperatură asupra dinamicii sistemelor de reglaj, întrucît sistemele de reglaj depind la rîndul lor de transformări biochimice și enzimatice.

Din analiza datelor experimentale cu privire la variația bioelectrogenezei (o proprietate fundamentală a sistemelor vii) în funcție de temperatură sintetizăm următoarele aspecte:

A) Viteza variațiilor bioelectrogenezei pentru 1°C se schimbă cu intervalul termic cercetat, și anume, variațiile devin mai importante atunci cînd sistemul se apropie de limitele funcțional admisibile ale temperaturilor reci sau calde.

În sprijinul acestei afirmații prezentăm graficele variației latenței potențialului de acțiune la nervul sciatic de broască și la nervul sciatic de șobolan în funcție de temperatură (fig. 152), (fig. 153).

Aceste date ne permit să tragem concluzia că există limite termice între care bioelectrogeneza variază lent cu temperatura. Dincolo de aceste limite începe variația bruscă. Limitele de variație lentă sînt limitele între care sistemul își conservă legăturile interne și poate tampona variațiile parametrilor fizici mobili. Peste aceste limite, sistemele de autoreglare încep să cedeze și variațiile bioelectrogenezei devin rapide și sistemul evoluează spre blocare.

B) Fenomenul de optimizare. Punctul termic de optimum funcțional. Reprezentînd variația unui parametru funcțional al unui sistem viu, în dependență de modificările de temperatură, se obține întotdeauna o curbă în formă de clopot asimetric, cu un maxim sau cu un minim, după cum clopotul este cu vîrful în sus sau cu vîrful în jos. Punctul de maxim

Scanned with OKEN Scanner

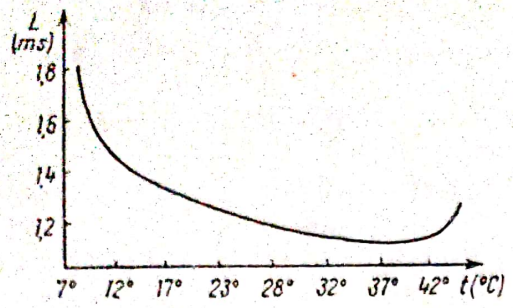


Fig. 152 Latența potențialului de acțiune la nervul sciatic de broască, în funcție de temperatură.

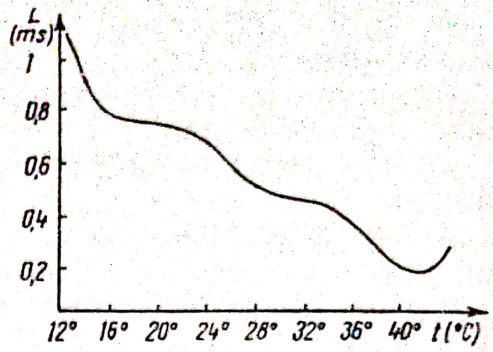


Fig. 153 Latența potențialului de acțiune la nervul sciatic de șobolan, în funcție de temperatură.

sau de minim reprezintă un optim funcțional al sistemului respectiv. Acest punct de optim funcțional corespunde unei capacități sporite a sistemului viu, de exemplu viteza maximă de transmitere a potențialului de acțiune pe nerv, amplitudinea maximă a potențialului de acțiune, latența minimă în răspunsul la excitații etc. (fig. 154).

Rezultate care să indice prezența unui punct termic de optim funcțional (maxim sau minim) au fost obținute studiind dinamica frecvenței cardiace la broască, a frecvenței cardiace la șoarece, durata intervalelor QT și a undelor QRS din ECG, intensitatea curentului ionic generat prin pielea de broască etc.

Asemenea aspecte sînt similare dinamicii reacțiilor enzimatice în funcție de temperatură. Descompunerea ATP-ului în ADP și P_i sub acțiunea ATP-azei prezintă un punct termic de optimum funcțional la 39°C. Ori se cunoaște rolul important al ATP în toate transformările bioenergetice.

Poziția punctului termic de optimum funcțional depinde într-o mare măsură de specia căruia îi aparține organismul studiat, fiind vorba de o optimizare cîștigată filogenetic prin selecție. În cazul poikilotermelor, punctul termic de optim funcțional pentru contracția musculară se situează între 25° — 30°C, în timp ce pentru mamifere (homeoterme) punctul termic se plasează în jurul lui 37°—38°C, iar la păsări chiar la 40°C.

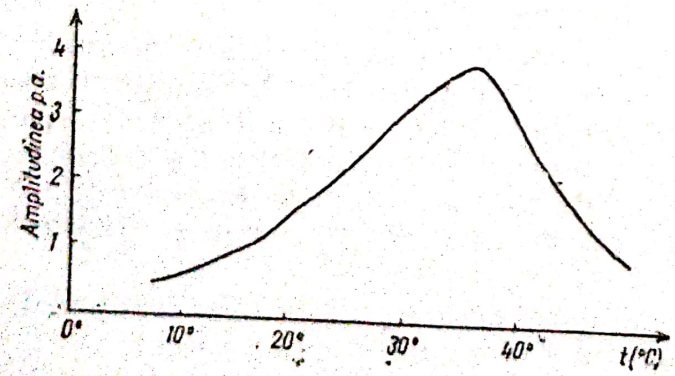


Fig. 154 Amplitudinea potențialului de acțiune la nervul sciatic de broască, în funcție de temperatură.

Urmărind parametrii transmisiei influxului nervos, punctele de optim funcțional pentru nervul de broască se situează la 37°C, iar pentru nervul de șoarece la 39°C. Există o tendință de convergență a punctelor termice de optim funcțional în transmiterea informațiilor, în jurul lui 37°C. La aceasta mai adăugăm și faptul că evoluția speciilor s-a făcut în sensul stabilizării

homeostaziei termice în jurul lui 37°C. Aceasta arată că trebuie să existe unele elemente de bază, comune tuturor sistemelor vii care să direcţioneze convergenţa lor spre acest punct termic optim. Sistemul ATP—ATP-aza cu optimul termic funcţional la 39°C s-ar părea că este unul din aceste elemente. Un alt element important s-ar putea să-l constituie tipul de structură cristalină pe care-l formează moleculele de apă în jurul grupărilor polare ale macromoleculelor de proteină. La temperatura de 37°C moleculele de apă pot realiza 2 tipuri de structuri cristaline, cu posibilitatea trecerii de la o formă la alta, fapt care ar explica dinamica modificărilor care au loc în timpul proceselor de excitaţie celulară şi existenţa punctului termic optim în jurul acestei temperaturi.

C) Aşa cum am menţionat, variaţia unui parametru funcţional al sistemelor vii în dependenţă de temperatură are forma unui clopot cu ramurile asimetrice. Ramura mai lungă a curbei se află în partea temperaturilor scăzute, ceea ce indică faptul că sistemele vii suportă mai bine trecerile de la punctul optim termic spre temperaturi mai scăzute, decît spre temperaturi mai ridicate. Leziunile ireversibile apar pentru temperaturi sub 0°C şi peste 42°C. Diferenţa între punctul optim termic de 37°C şi aceste temperaturi este de 37°C de partea temperaturilor scăzute şi de 5°C de partea temperaturilor ridicate.

Temperaturile peste 42°C — 44°C produc modificări ireversibile, care constau în denaturarea structurii proteinelor.

Dacă urmărim desfăşurarea dinamicii funcţionale pornind de la valori de temperatură scăzute, spre punctul termic de optim funcţional întîlnim o zonă în care se observă o dependenţă liniară, între modificările de temperatură şi parametrul urmărit. În general, temperatura accelerează prin creşterea vitezei proceselor biochimice desfăşurarea tuturor proceselor metabolice, energetice şi a fenomenelor dependente de ele. Astfel, în cazul neuronului creşterea temperaturii produce o accentuare progresivă a negativării potenţialului de repaus, cu aproximativ 1,5 mV/°C. Aceasta se datorează creşterii activităţilor enzimelor implicate în transportul de ioni. Prin creşterea temperaturii în intervalul : 0°C — 37°C creşte viteza de propagare a potenţialului de acţiune prin nerv, scade latenţa de excitaţie, creşte frecvenţa contracţiilor cardiace etc. Toate aceste fenomene sînt consecinţe a unei sporiri a activităţilor enzimatice şi a metabolismului etc.

D) Fenomenul de histerezis termic. Histerezisul este un fenomen care constă în faptul că evoluţia unui sistem de la starea 1 la starea a 2-a, sub influenţa variaţiilor unui parametru intern, se face pe o cale diferită de cea a revenirii de la starea a 2-a la starea 1-a (fig. 155).

Fenomenul de histerezis este întîlnit în acele structuri funcţionale în care modificarea sistemului sub influenţa variaţiilor unui parametru depinde de starea precedentă a sistemului. Fenomenul de histerezis arată că sistemul păstrează memoria stării lui anterioare.

Urmărind latenţa potenţialului de acţiune a nervului sciatic de broască sub influenţa temperaturii, se constată :

a) depărtarea dintre cele două ramuri ale curbei de histerezis creşte pe măsură ce blocarea transmisiei prin răcire se efectuează la o temperatură mai scăzută ;

b) dacă blocarea prin răcire a fost mai intensă şi a avut o durată mai lungă, la revenirea prin reîncălzire a nervului apare o latenţă mai lungă.

Scanned with OKEN Scanner

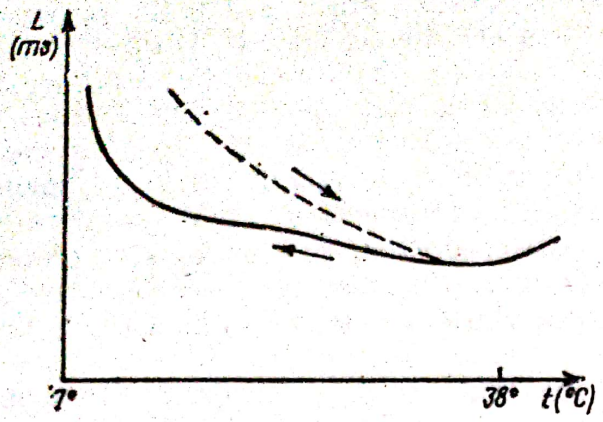


Fig 155. Evoluţia latenţei potenţialului de acţiune la nervul sciatic de broască, la variaţiile de temperatură, în perioada de răcire (linia continuă) şi la reîncălzirea după blocare (linia discontinuă). Fenomenul de histerezis termic.

E) Disocierea subsistemelor la atingerea limitelor de temperatură fiziologic tolerate. Atîta timp cît temperatura variază în cadrul unor limite tolerate de sistemul viu, toate subsistemele care concură la realizarea unei funcţii evoluează în mod concordant în vederea menţinerii armoniei funcţionale. De exemplu, urmărind dinamica celor trei acte care concură la realizarea contracţiei musculare : potenţialul de acţiune, cuplajul excitaţie-contracţie şi contracţia propriu-zisă, sub influenţa modificărilor de temperatură între 6°C şi 50°C, toate evoluează concordant. Dincolo însă de limitele de toleranţă fiziologică, apar fenomenele de disociaţie funcţională a subsistemelor componente. Astfel, sub influenţa unei temperaturi mai mici de 6°C mai întîi apare o blocare a contracţiei musculare şi apoi se produce dispariţia potenţialului de acţiune.

Interesante sînt aceste disociaţii funcţionale care fac ca într-un sistem să se producă o schimbare a centrilor de comandă. Se realizează o trecere a comenzii de la centrul normal dominant, la un alt centru care este în mod normal, inhibat. Astfel, la cîine, în condiţiile realizării experimentale ale circulaţiei extracorporale cu sînge răcit, atunci cînd temperatura corpului a fost coborîtă sub 16°C, comanda ritmului cardiac a trecut de la nodul sinusal la centrii nodali inferiori.

Disociaţiile funcţionale produse sub influenţa temperaturii sînt importante în cazul sistemelor biologice care prezintă leziuni. Într-un sistem cu celule omogene, existenţa unei zone cu celule lezate constituie un subsistem aparte. Celulele lezate au un potenţial de repaus, o excitabilitate, un metabolism deosebite de ale celulelor normale. Cît timp temperatura rămîne normală, intervenţia mecanismelor de autoreglare, ce acţionează la diferite nivele (celulă, organ, organism), menţine celulele lezate în cadrul coordonării generale. La o modificare a temperaturii spre limitele extreme fiziologic tolerate, sistemele de reglare devin insuficiente şi apare o disfuncţie între celulele lezate şi cele normale. Un exemplu, în acest sens, îl constituie apariţia convulsiilor la unii copii febrili care pune în evidenţă existenţa unor microleziuni cerebrale.

F) Blocarea electrogenezei la temperaturi joase şi ridicate. Blocări reversibile şi ireversibile. Nivelul termic la care se produce blocarea funcţională depinde de specia animalului investigat, de funcţia cercetată etc. Astfel blocarea transmisiei influxului nervos se produce la 6°C pentru nervul sciatic de broască şi la 12°C pentru nervul de şobolan. Blocările

Scanned with OKEN Scanner

prin frig apar la temperaturi mai ridicate la animalele homeoterme faţă de cele poikiloterme. Aceasta pare a fi consecinţa unei adaptări funcţionale cu substrat enzimatic.

Nivelul termic la care se produce blocarea prin frig este dependentă şi de starea fiziologică a sistemului viu. Punctul termic la care se produce blocarea bioelectrogenezei la temperaturile calde variază după specie, individ şi organ. El este mai înalt la homeoterme decît la poikiloterme.

Temperaturile ridicate produc blocări ireversibile sau parţial reversibile. Aceasta pentru că, la cald, blocarea produce concomitent şi leziuni, în timp ce la rece blocarea precede leziunii.

G) Homeostazia temperaturii. Homeostazia este proprietatea sistemelor vii de a-şi menţine constantă valoarea parametrilor fizico-chimici interni, datorită intervenţiei unor mecanisme de reglare proprii.

Evoluţia homeostaziei termoreglării s-a făcut spre o reglare din ce în ce mai precisă a parametrilor proprii. În aceeaşi măsură, toleranţa organismelor vii, pentru valorile termice mai îndepărtate de valoarea termică optimă, a scăzut odată cu evoluţia. Termoreglarea a apărut ca o achiziţie pe scara evoluţiei filogenetice la homeoterme. Poikilotermele au păstrat, în schimb, o mai mare toleranţă la variaţiile de temperatură în comparaţie cu homeotermele.

Reglajele homeostazice, pentru diferiţi parametri fizici, nu sînt la fel de precise. Acest lucru apare ca o consecinţă a faptului că reglajele homeostazice au apărut, filogenetic, în mod succesiv. Sistemele de reglaj mai vechi achiziţionate au deja evoluţia terminată şi sînt ajunse la o mare precizie. Sistemele de reglaj mai noi achiziţionate, sînt încă în curs de evoluţie şi au un reglaj mai puţin precis. Ne vom limita pentru exemplificare la studiul a doi parametri fizici : temperatura şi pH-ul. Temperatura este parametrul fizic pentru care sistemele vii au limite de toleranţă mai largi şi un reglaj mai puţin precis (lucru evident mai ales la poikiloterme), în timp ce pH-ul este un parametru fizic pentru care sistemele vii prezintă limite înguste de toleranţă şi un reglaj foarte precis. Filogenetic, reglarea pH-ului este o achiziţie mai veche.

Prezenţa şi la homeoterme a unei relative toleranţe la variaţiile de temperatură şi capacitatea lor de a-şi varia, în unele condiţii temperatura, are adînci semnificaţii fiziologice întrucît este necesar ca organismul viu să-şi păstreze un grad de libertate mai mare pentru un anumit parametru fizic, pentru a-l putea utiliza la trecerea de la un punct de echilibru la altul. Temperatura joacă un rol important şi la homeoterme, în trecerile de la un nivel funcţional la altul. Ne referim la starea de febră, ce apare în diferite maladii şi care are un rol în creşterea capacităţii funcţionale de apărare a organismului, bineînţeles în cazul în care se încadrează în anumite limite de toleranţă.

15.8.3. PROCESE CRIOBIOLOGICE

Cunoaşterea structurii cristaline a apei şi a acelor funcţii datorate organizării ei în reţele este esenţială pentru înţelegerea procesului de îngheţare biologică. Gheaţa are un rol nefast pentru procesele vieţii însă, în anumite condiţii, cum ar fi tratarea cu glicerol a unui ţesut supus

Scanned with OKEN Scanner

congelării, celulele pot supraviețui. Mai mult, există modalități prin care însăși gheața apără și conservă structura biologică. Dintre mecanismele generale prin care înghețarea produce lezarea structurilor biologice, menționăm următoarele :

1. Ruperea mecanică a elementelor structurale prin dezvoltarea cristalelor de gheață.

2. Denaturarea macromoleculelor datorită creșterii concentrației electrolitice ca urmare a extragerii apei din soluții în vederea creșterii cristalelor de gheață.

3. Schimbările de pH.

4. Deshidratare, suficientă pentru a precipita proteinele în soluție.

5. Deshidratare, suficientă pentru a face ca proteinele să vină în contact reciproc, favorizînd astfel apariția de legături transversale anormale.

6. Efectul direct al îndepărtării apei structurale, care constă într-o tulburare morfologică de natură să împiedice orice funcție celulară.

Înghețarea apei solvent, a apei libere, este însă cel mult indirect responsabilă de leziunile ce apar în înghețare. Mult mai importantă pare a fi apa structurată, aflată în pori, micelii, suprafețe interne sau externe. Rețelele de apă protejează prin ele însele locurile active ale macromoleculelor biologice și formează legături ușor reversibile între molecule. Este importantă, de asemenea, și apa care ia parte la procesul transmiterii de electroni, protoni și în transmiterea informației. Înghețarea și dezghețarea celulei în situația în care nu se ajunge pînă la producerea unor leziuni morfofuncționale indelebile, este legată de problema structurilor cristaline sub care se prezintă apa. Acestea sînt de două categorii :

a) rețelele mari, realizînd așa-numita structură paramembranară de apă ce servește ca matrice pe care se dezvoltă alte rețele de apă, rețele ce vor avea rol important în menținerea macromoleculelor proteice în configurațiile spațiale necesare exercitării funcțiilor enzimatice, replicării, formării de anticorpi etc. și

b) clatrații, complexe moleculare formate dintr-o moleculă apolară, numită „oaspete", și un înveliș poliedric de apă, numit „gazdă".

Apa celulară este caracterizată de faptul că se răcește foarte mult fără să înghețe. La temperaturi în jur de —10°C, apa extracelulară îngheață, în timp ce apa intracelulară continuă încă să se răcească. Presiunea vaporilor din sectorul extracelular scade sub cea a apei intracelulare suprarăcite și, în felul acesta, scoate apa liberă din celulă, în timp ce apa structurată, legată de structurile celulare, rămîne nemodificată. Raza critică a intervalelor dintre cristalele de gheață din afara celulei se micșorează progresiv, apropiindu-se de dimensiunea canalelor pline cu lichid ale membrelor celulare. La —15°C (fig. 156), raza critică este de 25 Å, suficient de mică pentru a se dezvolta cristale și în interiorul acestor canale, astfel încît să înceapă a îngheța apa intracelulară rămasă. Cu cît înghețarea este mai lentă, cu atît este extrasă mai multă apă intracelulară suprarăcită. La temperaturi sub zero grade, rețelele de apă acționează ca exoschelete care întăresc și protejează proteinele din interior.

Înghețarea rapidă este letală pentru majoritatea celulelor. Ea nu lasă timp suficient dezvoltării cristalelor extracelulare mari de gheață, care să extragă toată apa din celulă, pe măsură ce presiunea de vapori a sectorului extracelular devine tot mai mică. Scăderea rapidă a temperatu-

Scanned with OKEN Scanner

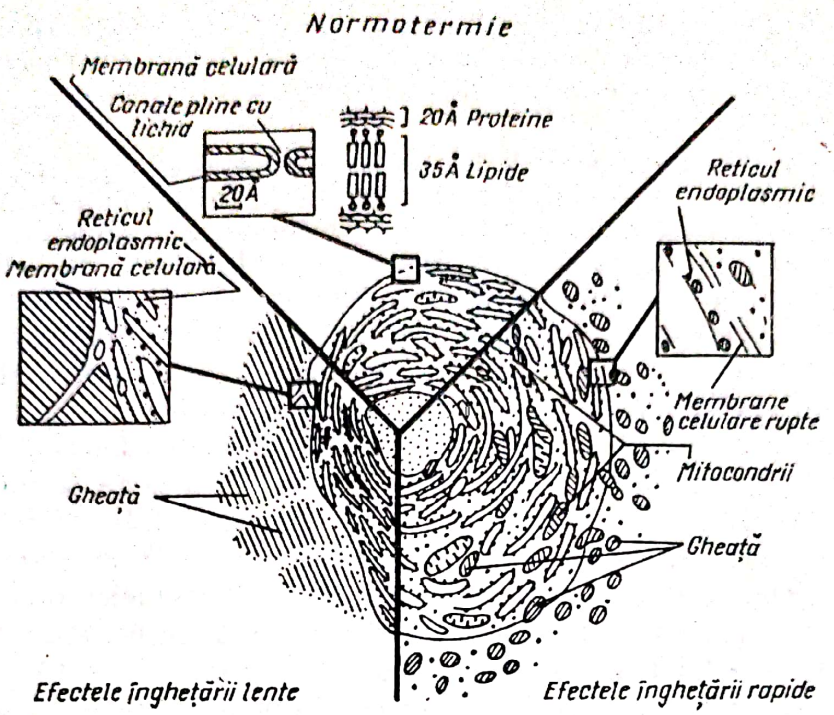


Fig. 156 Schemă a unei celule normale supuse înghețării lente și rapide.

Să se observe în special structura moleculară în „sandwich" a membranei celulare în condiții de normotermie, avînd canalele pline de lichid. Membranele mitocondriilor și reticulului endoplasmic au de asemenea. structura unui *sandwich* lipoproteic. Apa extrasă din celulă în cursul înghețării lente contribuie la formarea masivă de gheață extracelulară. Apa rămasă în celulă sub formă de rețele și clatrați contribuie la consolidarea membranelor proteice (a se vedea detaliul). Celula înghețată rapid este expusă formării unui număr mare de cristale de gheață foarte mici, intra și extracelular, care tind să utilizeze apa legată a proteinelor și astfel să le altereze (după Karow, A. M. Jr., W. R. Webb, *Cryobiology*, 1965, *2*, 99).

rii permite unui număr mare de corpusculi de dimensiuni extrem de mici — conglomerate moleculare de apă — să funcționeze, în locul în care se află, ca nuclee de înghețare. Pe de altă parte, apa sub formă de rețele nu este în cantitate suficientă pentru a asigura protecția membranelor proteice și în felul acesta, apar condiții de producere a unor leziuni extensive. Se mai adaugă faptul că scăderea rapidă a temperaturii consumă, pentru formarea de apă intracelulară, nu numai apa liberă, ci și parte din apa legată, slăbind stabilitatea funcțională a structurilor macromoleculare. Celula înghețată lent dezvoltă extracelular cristale mari de gheață care, chiar dacă o deformează prin deshidratare, o conservă și îi lasă posibilitatea de a-și reface, la dezghețare, structurile.

Dintre toate elementele constitutive ale celulei, membrana plasmatică este cea mai sensibilă la îngheț, în timp ce mitocondriile și nucleul prezintă o apreciabilă rezistență. Celula înghețată rapid este lezată profund : membrana prezintă rupturi, membranele mitocondriale la fel, cristele sînt luxate sau se rup, granulele matricei se pierd, reticulul endoplasmic se vacuolizează și pierde particulele de ribonucleoproteină. Apa, nemaiavînd condiții prielnice de a părăsi celula, se va congela sub forma unor mari

Scanned with OKEN Scanner

cantităţi de gheaţă intracelulară. Îngheţarea lentă scoate apa liberă din celulă şi permite dezvoltarea reţelelor de apă în jurul structurilor proteice din interiorul celulei, apa devenind, în aceste condiţii, element de protecţie şi de agresiune.

Noţiunea de „şoc termic" desemnează modificările de fiziologie şi de structură ce apar ca rezultat al răcirii rapide în jurul temperaturii de 0°C. Tulburările biochimismului celular sînt profunde. S-a afirmat că majoritatea celulelor de mamifer sînt susceptibile la şocul de temperatură. Există însă o scară a rezistenţei la îngheţare, cea mai rezistentă celulă fiind spermatozoidul care, îngheţat pînă la —196°C şi dezgheţat, îşi păstrează capacitatea de a fecunda ovulul, situaţie folosită astăzi din plin în însămînţările artificiale cu spermă congelată. Deşi dispune de o apreciabilă criorezistenţă, se pune şi pentru spermatozoid problema de a depăşi nelezat, în cursul scăderii temperaturii, o anumită zonă termică în care are loc cristalizarea apei şi unde se pot produce leziunile amintite. O dată zona de congelare depăşită, celulele pot fi coborîte la o temperatură inferioară celei de cristalizare, cunoscută sub numele de „zonă de vitrificare". În procesul de vitrificare, celulele trec într-o stare non-cristalină, analoagă sticlei, trec într-o stare vitroasă. Din zona termică a vitrificării, numită şi „zonă a vieţii latente" celula poate fi readusă la viaţă, în condiţii speciale de dezgheţare, fără să apară leziuni ireversibile. Şocul de temperatură nu a mai constituit o problemă din momentul descoperirii şi folosirii proprietăţilor crioprotectoare ale glicerolului (în 1949, de către Polge, Smith şi Parkes), moment care a deschis o nouă eră în criobiologie. Glicerolul a rămas pînă în zilele noastre crioprotectorul ideal. Acţiunea lui constă în consolidarea structurilor de apă prin aptitudinea lui de a lega hidrogenul. Structurînd moleculele de apă, crioprotectorii stimulează formarea de reţele protectoare, ce se vor dezvolta progresiv în jurul macromoleculelor proteice. Alte substanţe crioprotectoare, ca dextranul, zaharurile, DMSO (dimetilsulfoxid), polivinilpirolidona etc., substanţe apolare, îşi manifestă acţiunea crioprotectoare prin formarea de clatraţi. Folosirea acestor crioprotectori însă este limitată, deoarece moleculele lor fiind prea mari, nu pot pătrunde în celulă şi rămîn în ambianţa extracelulară. Aici vor forma un scut extern în jurul celulelor, prin organizarea apei în clatraţi şi reţele, fără a realiza acest lucru şi intracelular, unde celula resimte efectele nocive ale congelării.

Bibliografie

Senft J. P.: J. Gen. Physiol. *50*, 1835, 1967.

Portelli C.: *Fiziol. normală şi patologică XIX*, 175, 1973.

Karow A.M., Webb W. R.: Cryobiology, *2*, 99, 1965.

Pegg D. E.: *Banking of Cells, Tissues and Organs at Low Temperatures*. Plenum Press, New York, 1970.

Sherman J. K.: Cryobiology *1*, 103, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 1.

ELEMENTELE CONSTITUTIVE ALE MATERIEI VII

Elementele constitutive ale materiei vii provin din lumea minerală. Ele pătrund în organismele vii prin intermediul fotosintezei, procesului de respiraţie sau prin procesele de nutriţie. Pot avea rol plastic — intrînd în constituţia unor structuri (H, C, N, O, P, Ca) — sau rol catalitic — asigurînd desfăşurarea unor procese (Mg, Mn, Co, I). Rolul catalitic este condiţionat de organizarea sistemică a structurii în care intervin. Unele elemente pot interveni sub formă ionică, jucînd un rol esenţial în procesele de excitaţie (Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}).

1 H — hidrogenul este universal şi indispensabil. Se găseşte în lumea vie sub formă de atom sau sub formă de ion. Intră în toate structurile moleculare de interes biologic. Pătrunde în lumea vie prin fotosinteză.

2 He — inert

3 Li — aparent lipsit de importanţă

4 Be — otrăvitor

5 B — este esenţial pentru creşterea plantelor; prezent în urme şi la animale.

6 C — stă la baza tuturor formelor de substanţă vie. Are importanţă biologică în calitate de constituent al unor molecule organice şi anorganice. Pătrunde în lumea vie pe calea fotosintezei.

7 N — este de asemenea universal şi indispensabil. Este un constituent de bază al celor mai importante structuri macromoleculare caracteristice vieţii, proteinele şi acizii nucleici.

8 O — universal şi indispensabil. Îşi datorează importanţa prezenţei ca element constitutiv al apei, ca participant la procesele de oxidare ce duc la eliberarea de energie. Oxigenul pătrunde în lumea animală prin respiraţie, prin intermediul apei şi prin intermediul moleculelor organice sintetizate de plante.

9 F — component minor; se găseşte în oase şi dinţi.

10 Ne — inert

Scanned with OKEN Scanner

11 Na — component ionic major al fluidului extracelular. Are un rol important în refacerea echilibrului acido-bazic, în menţinerea presiunii osmotice a fluidelor corpului şi în reglarea permeabilităţii celulare şi a excitabilităţii musculare.

12 Mg — Intră în componenţa oaselor în combinaţie cu Ca şi P. Prezintă importanţă sub formă ionică şi este un cofactor esenţial pentru multe enzime.

13 Al — în aparenţă de importanţă minoră.

14 Si — prezintă importanţă pentru unele plante şi este un component structural al diatomeelor.

15 P — în combinaţie cu Ca intră în componenţa oaselor şi dinţilor. Prezintă o deosebită importanţă în procesele biochimice caracteristice vieţii, datorită posibilităţii lui de a forma legături macroergice, jucînd astfel un rol esenţial în mecanismele de transfer al energiei.

16 S — este prezent în toate celulele corpului, în special în proteinele celulare, unde este un element important al structurii acestora. Compuşii care conţin sulf sînt importanţi în mecanismele de dezintoxicare, iar grupările SH în respiraţia celulară.

17 Cl — esenţial în reglarea echilibrului apei, a presiunii osmotice şi a echilibrului acido-bazic. Ca ion de Cl^- ia parte la procesele de excitaţie.

18 A — inert

19 K — constituent ionic major al unui mare număr de ţesuturi, luînd parte la procesele de excitabilitate şi de conducere nervoasă.

20 Ca — prezintă importanţă atît datorită rolului său plastic, intrînd în componenţa oaselor şi dinţilor, cît şi ca ion, participînd sub această formă la conducerea excitaţiei neuromusculare, la procese enzimatice şi la fenomene de membrană.

21 Sc — aparent lipsit de importanţă.

22 Ti — aparent lipsit de importanţă.

23 V — constituent esenţial al hemovanadinei, pigment metabolic al ascidiilor.

24 Cr — oligoelement aparent lipsit de importanţă.

25 Mn — important factor catalitic în multe reacţii biochimice.

26 Fe — foarte important în procesele de respiraţie celulară; este component al hemoglobinei, mioglobinei, citocromilor etc.

27 Co — constituent esenţial al vitaminei B_{12}.

28 Ni — aparent de importanţă minoră.

Scanned with OKEN Scanner

29 Cu — Component esenţial al unor enzime oxidative importante şi al unor proteine transportoare de oxigen (hemocianinele) ale unor animale marine.

30 Zn — component structural şi funcţional al enzimei carboxipeptidaza, al anhidrazei carbonice şi alcool dehidrogenazei. Insulină conţine de asemenea zinc.

34 Se — oligoelement, important în respiraţia tisulară, în excitaţia vizuală. În cantităţi mari este toxic.

42 Mo — oligoelement important în activitatea unor flavoproteine.

48 Cd — oligoelement component al metalotioneinei.

53 I — important în metabolismul tiroidian.

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 2.

FACTORII FIZICI ȘI EFECTELE LOR BIOLOGICE

Factorul fizic	Parametrul definitoriu	Efecte induse la interacția cu substanța	Efecte induse la interacția cu sistemele biologice	Aplicații medico-biologice		
				Cercetare	Diagnostic	Terapie
1	2	3	4	5	6	7
Radiații γ	Energia (eV) $1{,}24 \times 10^5$	Ionizarea directă și indirectă a atomilor și moleculelor, ruperea legăturilor intra și intermoleculare; formarea de legături intermoleculare, formarea de radicali liberi etc.	Efecte directe, indirecte și la distanță datorate ionizării directe și indirecte; inactivarea biomoleculelor, formarea de radicaliliberi, inhibarea diviziunii celulare, inhibarea controlului diviziunii celulare, moartea celulei și a sistemului biologic	Cercetări de radiobiologie	Precizări de diagnostic în special cu izotopi radioactivi — emițători. Se folosește metoda scintigrafică	Gamma-terapie
Radiații X	Energia (eV) $1{,}24 \times 10 - 1{,}24 \times 10^5$	,,	,,	,,	Radioscopie Radiografie	Roentgenterapie
Radiații UV	Energia (eV) 3,1 — 12,4	Excitări atomice și moleculare	Fotoluminescență, căldură, reacții fotochimice, izomerizări, fotosensibilizare	Cercetări de fotobiologie	Spectroscopie și spectrofotometrie pentru precizări de diagnostic	Radioterapie

Scanned with OKEN Scanner

Radiaţii vizibile	Energia (eV) 1,6—3,1	Excitări atomice şi moleculare, disocieri moleculare	Excitaţia vizuală, reacţia de fotosinteză, fototactism, fototropism, fotoreactivare, efect fotodinamic	,,	Spectroscopia şi spectrofotometria pentru precizări de diagnostic; fotografia medicală etc.	Fototerapie
Radiaţii infraroşii	Energia (eV) $1,2\times10^{-3}$—1,6	Creşte energia rotaţională şi vibraţională moleculară	Efecte termice	,,	Spectroscopia în infraroşu pt. precizări de diagnostic, pt. studiul unor medicamente	Fototerapie
Microunde	Energia (eV) 10^{-3}—10^{-5}	Orientarea dipolilor moleculari	Efecte histochimice la nivelul pielii (la nivelul fibrelor nervoase)	Tehnica rezonanţei electronice de spin; RES		Terapie pe suprafeţe de expunere reduse
Unde radio	Energia (eV) 10^{-6}—10^{-8}	Orientarea dipolilor moleculari	Efecte termice însoţite de modificări fiziologice şi morfologice ale viscerelor	Spectroscopie de radiofrecvenţă		Fizioterapie

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 3.

COMPLEMENTE DE RADIAȚII IONIZANTE

3.1. EFECTIVITATEA BIOLOGICĂ A RADIAȚIILOR IONIZANTE

Din acțiunea radiațiilor nucleare asupra materiei vii, s-a văzut că diversele tipuri de radiații pot produce aceleași efecte. Există, însă, între ele o deosebire, în sensul că unele radiații cu energie mai mică pot produce un efect biologic similar sau mai mare decît radiații cu energii mai mari. Această observație a determinat introducerea în radiobiologie a noțiunii de *efectivitate biologică*. Efectivitatea biologică este, deci, un parametru caracteristic pentru fiecare tip de radiație. *În aprecierea efectului radiologic se folosește efectivitatea biologică relativă, adică efectivitatea biologică raportată la efectivitatea unei radiații standard.* Ca radiație standard s-a luat radiația roentgen de 200 kV. *Efectivitatea biologică relativă a unei radiații față de țesutul normal este dată de raportul dintre energia absorbită de țesut la iradiere cu radiația respectivă și energia absorbită de țesut la iradierea cu radiația standard.* Efectivitatea biologică relativă se notează cu η și are următoarele valori :

Pentru radiații γ și X și pentru electroni	$\eta = 1$
Pentru neutroni termici	$\eta = 5$
Pentru neutroni rapizi	$\eta = 10$
Pentru protoni	$\eta = 10$
Pentru particule α	$\eta = 20$

Efectivitatea biologică a unei radiații variază cu felul și gradul efectului biologic, cu specia organismului iradiat, cu țesutul iradiat și cu o serie de alți factori care țin de debitul dozei etc.

Pentru măsurarea răspunsului biologic față de radiații se impune un sistem biofizic caracteristic de mărimi și unități. Crearea unui atare sistem este foarte dificilă. Dificultățile țin de :

— apariția imediată sau cu multă întîrziere a efectului biologic (efectele pot apărea imediat la individul iradiat sau pot apărea la urmași) ;

— existența în același organism a unei mari varietăți de organe și celule cu radiosensibilități foarte diferite ;

— existența în același organism a unui grad de regenerare foarte variat ;

— dificultatea calculării exacte a dozelor de energie absorbită de țesut, mai ales pentru radiațiile X și γ.

În legătură cu această ultimă dificultate, trebuie relevat că efectele biologice nu se datorează energiei incidente, ci energiei absorbite de țesut. Prin urmare, măsurarea energiei absorbite de țesut trebuie să evalueze efectul biologic. Pentru măsurarea ei s-au folosit două sisteme ; sistemul roentgenologic și sistemul radiobiologic.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul roentgenologic este folosit pentru măsurarea efectelor radiațiilor X și γ, cu energii pînă la 3 MeV. Acest sistem se bazează pe măsurarea ionizării aerului de către radiații. Mărimea fundamentală a sistemului este doza de ioni (D). Doza este dată de raportul dintre sarcina electrică totală (Q) a ionilor produși direct sau indirect de radiația incidentă într-un volum V de aer și masa volumului de aer respectiv :

$$D = \frac{Q}{\rho V}$$

unde ρ = densitatea aerului.

Unitatea de măsură în acest sistem este roentgenul (r). Un r este doza de radiații γ sau X care produce direct și indirect, într-un cm^3 de aer (0,00129 g) o cantitate de ioni a căror sarcină este egală cu o unitate electrostatică CGS (1 Franklin).

$$r = \frac{1\text{ues CGS}}{0{,}00129\text{ g}}$$

Un roentgen disipează 83,8 erg/g aer.

Prin raportarea dozei la timpul de iradiere se obține debitul dozei (d) :

$$d = \frac{D}{t}$$

Debitul dozei are valori : r/s ; r/min ; r/h.

În terapeutică se utilizează gram-roentgenul, unitate care este dată de produsul dintre doză (D) și masa de țesut ($m_{țes}$) și se numește doză integrală (D_i)

$$D_i = D \times m_{țesut}$$

Sistemul roentgenologic prezintă marea dificultate că măsoară doza în aer, fără să dea relații exacte în legătură cu doza din țesut.

Sistemul radiobiologic se bazează pe măsurarea energiei absorbite de țesut. Sistemul ține seamă de efectivitatea biologică a fiecărui tip de radiație. Mărimea fundamentală a acestui sistem este doza biologică (B) și se obține prin înmulțirea dozei absorbite (D) cu efectivitatea biologică relativă

$$B = \eta D$$

unde η = efectivitatea biologică relativă

D = doza absorbită (raportul dintre energia W transferată într-o anumită substanță și masa m_s a substanței respective $D = W/m_s$). Unitatea

pentru doza absorbită este radul. 1 rad = doza absorbită de 1 g de țesut, căruia i se transferă de către radiația incidentă 100 ergi ; 1 rad = 100 erg/g.

Unitatea pentru doza biologică este rem-ul (*r*oentgen *e*quivalent *m*an).

$$1 \text{ rem} = \eta \times \text{rad} = \eta \times 100 \text{ ergi}$$

Se pot folosi submultiplii rem-ului ;

$$\text{ex: miliremul} = \frac{1}{1\,000} \text{ remi.}$$

O deosebită importanță prezintă pentru biologie debitul dozei (b), deoarece nu este indiferent dacă aceeași doză este primită într-un minut sau într-un an :

$$b = \frac{B}{t}$$

Unitățile de măsură sînt : rem/s, rem/min, rem/h.

Se mai poate folosi și doza integrală biologică (B_i)

$$B_i = B \times m_s$$

unde m_s = masa iradiată.

Unitatea de măsură a dozei integrale este rem × g sau rem × kg.

În legătură cu măsurarea dozei biologice s-a pus problema dozei maxime permise pentru organism. Prin doza maximă permisă, sau nivelul de iradiere permis, se înțelege acea doză pe care primind-o organismul pe tot parcursul ciclului său biologic, nu determină la nivelul acestuia modificări cu caracter ireversibil. Fixarea nivelului maxim de iradiere constituie o problemă foarte dificilă, deoarece pe lîngă faptul că trebuie să se țină seama de toate sursele care pot iradia astăzi organismul, trebuie să se țină seama și de faptul că omenirea nu cunoaște încă bine răspunsul tardiv din partea organismului uman, la doze foarte mici, dar încasate continuu în timp Din acest motiv, comisiile internaționale de experți, care au stabilit aceste doze, au manifestat tendința de a le scădea continuu. Astfel, înainte de 1940 se admitea ca doză maximă permisă 1 rem pe săptămînă sau 50 rem/an. După 1940, doza s-a redus la 0,5 rem/săptămînă, sau 25 rem/an, pentru ca după 1953 ea să fie fixată la 0,3 rem/săptămînă, adică 15 rem/an. Astăzi doza admisă este de 5 rem/an.

Organismul uman este iradiat de următoarele surse de radiații : naturale, sanitare, tehnice, diverse.

Iradierea naturală se datorează fondului natural de radiații, care este format din : 30 % radiație cosmică, 45 % radiații ce provin din activitatea radioelementelor din sol ; 24 % radiația elementelor care iau parte la meta-

bolism şi 1 % radioactivitate din atmosferă. Din punct de vedere al dozei primite de om, ea nu depăşeşte 0,2 rem/an.

Iradierea medicală se realizează, în principal, prin intermediul radiaţiilor roentgen folosite în diagnosticul şi tratamentul medical (la o radiografie pulmonară se primesc 0,5 —2 remi, iar la o radiografie dentară 15 remi). Deocamdată se pare că iradierea medicală are cea mai mare pondere în iradierea generală a organismului. De aceea ar trebui să se găsească posibilitatea diminuării acestei iradieri.

Iradierea tehnică se datorează surselor de radiaţii nucleare create de om : reactori nucleari, acceleratori de particule, surse radioactive, bombe atomice etc.

Iradierea diversă cuprinde iradierea realizată de ecranele luminescente ale ceasornicelor, de ecranele receptoare de televiziune etc.

Din punct de vedere al poziţiei sursei faţă de organism distingem : iradierea externă şi cea internă. Dacă doza la iradierea externă poate fi într-un fel măsurată, doza la iradierea internă se măsoară foarte greu, datorită repartiţiei neomogene a sursei în organism, datorită absorbţiei parţiale a radiaţiei în organism (cum este cazul radiaţiilor X şi γ). Din acest motiv, pentru aproximarea dozelor interne există formule de calcul doar pentru emiţători α şi β:

$$b_\alpha = \frac{1}{5} C W_\alpha ; \qquad b_\beta = \frac{1}{100} C W_\beta$$

unde b_α, b_β = debitul dozei pentru radiaţia α şi β (rem/sec)
C = concentraţia substanţei radioactive
W_α, W_β = energiile particulelor α sau β emise la o dezintegrare.

Pentru a se obţine doza biologică (B) se înmulţeşte debitul dozei cu durata medie efectivă de iradiere :

$$B = b\tau$$

Durata medie efectivă de iradiere este dată de relaţia

$$\tau = 1{,}44 \times T_{ef}$$

unde

$$T_{ef} = \frac{T_b \times T_f}{T_b + T_f}$$

T_{ef} = durata de înjumătăţire efectivă a sursei
T_b = durata biologică de înjumătăţire a sursei
T_f = durata fizică de înjumătăţire a sursei

Scanned with OKEN Scanner

3.2. PROTECȚIA ÎMPOTRIVA RADIAȚIILOR

Cunoscîndu-se nocivitatea radiațiilor și nivelul de iradiere permis, trebuie să se realizeze împotriva radiațiilor protecția organismului astfel încît acesta să nu primească o doză mai mare decît cea permisă. Aceasta se poate efectua pe mai multe căi : fizică, chimică, biologică.

Protecția fizică. Atunci cînd se pune problema protecției fizice trebuie să se țină seama, mai ales, de doi factori : factorul timp și factorul distanță.

Factorul timp : cunoscîndu-se activitatea luată în lucru, tipul și energia radiației, timpul de lucru trebuie astfel ales, încît în acest interval operatorul să nu primească mai mult de 0,3 rem/săptămînă. De aceea se recomandă ca operațiunile cu surse radioactive să se efectueze într-un timp cît mai scurt.

Factorul distanță : se știe că activitatea radiațiilor scade invers proporțional cu pătratul distanței :

$$\frac{\Lambda_1}{\Lambda_2} = \frac{d_2^2}{d_1^2}$$

unde Λ_1 = activitatea sursei la distanța d_1
Λ_2 = „ „ „ d_2

Prin mărirea distanței se poate asigura o bună protecție, însă nu pentru toate tipurile de radiații și pentru toate tipurile de surse (pentru radiațiile X și γ ar însemna distanțe foarte mari ; pentru sursele interne, factorul distanță își pierde sensul). Protecția fizică se poate folosi cu succes împotriva radiațiilor provenite din surse externe. Ea se realizează cu ajutorul ecranelor și al blindajelor. Grosimea blindajului și natura materialului din care este construit acesta se aleg în funcție de tipul radiației.

Pentru radiațiile α : ecranarea lor nu ridică probleme, deoarece, datorită puterii lor de ionizare foarte mare, ele au un parcurs foarte mic în substanță (de ordinul micronilor). De aceea împotriva lor se poate face protecție cu o foaie simplă de hîrtie, sau în cazul mîinilor, cu ajutorul mănușilor.

Pentru radiațiile β : ca și particulele α, radiațiile au parcurs. Pentru oprirea lor completă se folosesc ecrane a căror grosime trebuie să fie mai mare, sau cel puțin egală cu parcursul. Ca materiale absorbante se folosesc în special substanțe cu un procent mare de H : H_2O, bachelita, masele plastice. Se poate utiliza, de asemenea sticla și aluminiul. În principiu un ecran de plastic de 10 cm poate opri cam toate radiațiile folosite mai frecvent în laboratoarele de biologie. Pentru ecranarea radiațiilor nu trebuie în nici un caz folosite substanțe cu numărul atomic (Z) mare, cum ar fi plumbul, deoarece în acestea radiațiile β dau radiații de frînare-fotoni foarte penetranți.

Pentru radiațiile γ și X : aceste radiații neavînd un parcurs, ele nu pot fi oprite complet cu nici un ecran, indiferent de grosime. Ecranele reduc după o lege exponențială numărul fotonilor, astfel că în spatele ecra-

Scanned with OKEN Scanner

nului vom avea totdeauna o oarecare radiaţie electromagnetică. De aceea în practică radiaţiile electromagnetice se ecranează cu grosimi care înjumătăţesc de mai multe ori intensitatea acestor radiaţii, astfel încît în spatele ecranului să avem o doză permisă. Drept material pentru ecranare sînt folosite betonul, sticla ca şi substanţele cu numărul atomic (Z) mare, cum sînt plumbul şi fierul. Aceste ecrane sînt căptuşite spre operator cu un strat de plastic care opreşte electronii secundari.

Pentru neutroni: la interacţiunea neutronilor cu substanţă aceştia nu sînt absorbiţi decît atunci cînd au energii mici (neutroni lenţi, termici). Prin urmare, pentru a opri neutronii cu ajutorul unor ecrane, aceştia trebuie mai întîi încetiniţi. Un ecran pentru neutroni trebuie să cuprindă, deci, un moderator şi un absorbant. Drept moderatori se folosesc: apa, apa grea, parafina, grafitul. Ca absorbant se foloseşte cadmiul. În urma absorbţiei neutronilor în cadmiu are loc reacţia:

$$^{113}Cd(n, \gamma)^{114}Cd$$

care conduce la un izotop stabil al cadmiului, dar şi la o radiaţie γ; aceasta din urmă va fi oprită cu un ecran de plumb.

Protecţia chimică. S-a arătat că radiaţiile nucleare acţionează asupra organismului direct, prin excitare şi ionizare, indirect, prin intermediul radicalilor liberi, întîrziat, în urma reacţiilor dintre substanţele proprii organismului şi peroxizii rezultaţi în organism în timpul iradierii. Efectul indirect a fost pus în evidenţă şi prin intermediul testului cu radioprotectori chimici şi anume, s-a constatat că, dacă în soluţia iradiată se introduce de la început — deci înainte de iradiere — o anumită substanţă, efectul produs de iradiere în soluţia respectivă este mult diminuat. Substanţele care diminuează în acest fel efectul radiaţiilor poartă numele de radioprotectori chimic. Efectul de radioprotecţie realizat cu ajutorul lor, s-a rconstatat atît *in vitro*, cît şi *in vivo*.

Substanţele radioprotectoare, care diminuă în special acţiunea indirectă a radiaţiilor, trebuie să producă la nivelul organismului viu următoarele modificări pentru a mări radiorezistenţa:

— să micşoreze conţinutul în apă, mai ales în organele radiosensibile;

— să micşoreze temperatura organismului şi în general să diminueze metabolismul;

— să diminueze oxigenul intra- şi extracelular, mai ales în organele radiosensibile;

— să inhibe, sau să fixeze radicalii radiolitici;

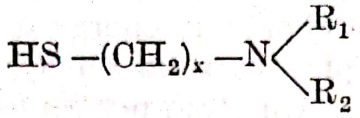
— să împiedice organele integratoare din organism în amplificarea efectelor.

Pe de altă parte, o bună substanţă radioprotectoare trebuie să aibă o toxicitate mică, să fie uşor de sintetizat şi să se conserve bine timp îndelungat.

Scanned with OKEN Scanner

Pînă în momentul de faţă există două clase mari de substanţe cu acţiunea radioprotectoare, precum şi un număr foarte mare şi divers de substanţe care nu pot fi introduse într-o clasificare, deşi posedă proprietăţi radioprotectoare.

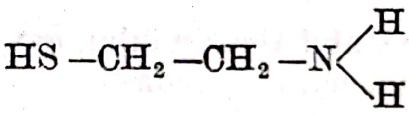
a) Substanţe radioprotectoare hidrosolubile sînt de obicei substanţe care au în moleculă funcţiile $-NH_2$ şi $-SH$. Structura generală a acestor radioprotectori este :



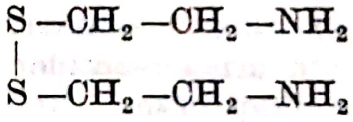
Protecţia cea mai mare o oferă substanţele în care x = 2 sau 3 ; R_1 şi R_2 sînt atomi de hidrogen ; $-SH$ grupare liberă.

Din această clasă, reprezentanţii cei mai importanţi sînt :

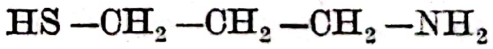
Cisteamina sau 2-mercaptoetilenamina :

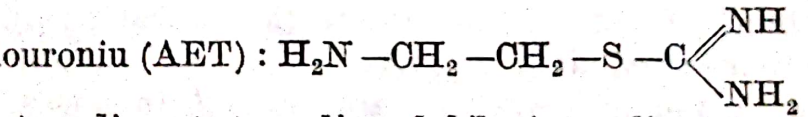


Cistamina :

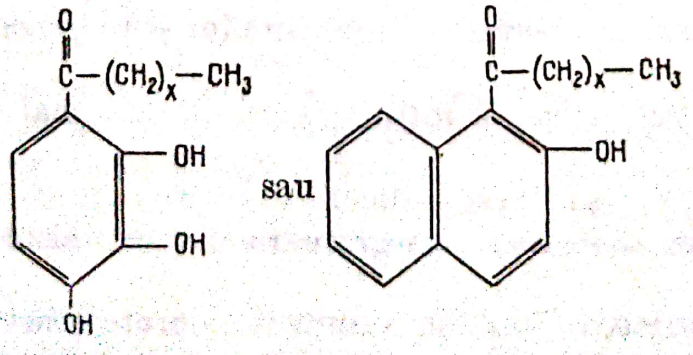


3-mercaptopropilenamina :



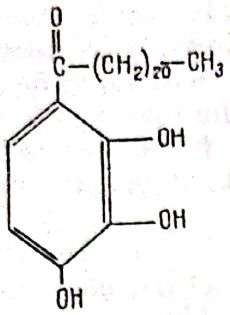
S-2 aminoizotiouroniu (AET) : 

b. *Substanţe radioprotectoare liposolubile* sînt radioprotectori cu structura generală :

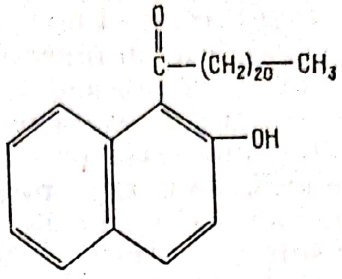


deci derivaţi ai pirogalolului şi ai naftolului.

În ceea ce privește valoarea lui x, radioprotecția crește cu creșterea lui x. S-au comunicat rezultatele foarte bune pentru $x = 20$.



4-behenailpirogalol



1-behenail 2 naftol

c) *Substanțe radiochimice diverse:* 5 — hidroxitriptamina (serotonina), dicarbamatul de sodiu, sărurile acidului galic, o serie de vitamine și hormoni etc. Dintre substanțele radioprotectoare, în practică, în cazuri extreme, se pot utiliza doze netoxice de AET, cisteamină, histamină.

Nu s-a putut stabili o relație între structura chimică și efectul radioprotector.

În ceea ce privește mecanismul de acțiune al radioprotectorilor, acesta nu este complet lămurit. Se pare că radioprotectorii hidrosolubili ar concura cu biopolimerii la fixarea radicalilor liberi, în timp ce radioprotectorii liposolubili ar produce o radioprotecție prin crearea în țesutul lipidic a unei hipoxii, ceea ce ar micșora posibilitatea formării de peroxizi lipidici.

În cazul surselor de iradiere internă, nu poate fi vorba de o protecție fizică, deoarece sursa se găsește „contopită" cu organismul. De asemenea, nu există pentru aceasta nici chimioprotectorii adecvați. Singura modalitate de a realiza o protecție în iradierea internă este aceea care urmărește accelerarea eliminării sursei de iradiere din organism. Există pentru aceasta mai multe metode, cea mai utilizată fiind însă chelatoterapia, metodă care constă în administrarea unei cantități de complexon organismului radiocontaminat. Prin complexarea izotopului, eliminarea acestuia se accelerează. Cum iradierea internă, în afară de cazurile pur accidentale, se realizează la nivelul organismelor explorate cu izotopi în scop de diagnostic, este recomandabil ca aceste explorări să se facă cu mult discernămînt și cu activități cît mai joase.

Radioprotecția biochimică se realizează prin administrarea organismelor iradiate de biomolecule active, în special ADN.

Radioprotecția biologică se realizează cu ajutorul unor celule viabile — în special celule medulare care, administrate după iradiere, pot realiza o restaurare a funcției hematopoetice. Acest gen de protecție ridică, însă, serioase probleme de compatibilitate imunologică.

Scanned with OKEN Scanner

3.3. APLICAȚII BIOLOGICE ȘI MEDICALE ALE RADIAȚIILOR IONIZANTE

Plecînd de la faptul că și în domeniul leziunilor somatice dozele mici de radiații produc modificări în organismele vii, este necesar ca în aplicațiile biologice și medicale *să se scadă cît mai mult dozele* de radiații utilizate, iar *indicațiile* pentru astfel de examene să fie foarte *judicios stabilite.*

Astăzi sînt foarte numeroase produsele farmaceutice marcate cu elemente radioactive utilizate în explorarea și terapeutica unor afecțiuni, ca și în cercetarea biologică și medicală.

Radioizotopii sînt utilizați ca *„trasori"* în stare elementară sau incluși într-o moleculă complexă. Identitatea structurii electronice conferă izotopilor unui aceluiași element proprietăți chimice asemănătoare. Moleculele marcate mai complexe sînt sintetizate plecînd de la materii prime radioactive simple cu ajutorul unor metode de preparare diverse : sinteze chimice, biosinteze, schimb izotopic, radiosinteze.

Moleculele marcate cu radioizotopi sînt utilizate în studiul *biosintezei hormonilor* (de exemplu : biosinteza hormonilor tiroidieni) și a *metabolismelor* animalelor superioare (de exemplu : metabolismul fosforului), *în studii farmacodinamice* (absorbția și transportul medicamentelor în organism, studii auto-radiografice de localizare specifică a anumitor medicamente), în *diagnosticul* și *terapia* medicală.

Alegerea unui trasor pentru explorarea funcțională medicală rezultă dintr-un compromis mai mult sau mai puțin satisfăcător între : interesul biochimic sau fiziologic al moleculei marcate, caracterele fizice ale radioelementului care condiționează detecția (perioada de înjumătățire fizică, natura și energiile radiațiilor emise), efectul radiobiologic eventual, care depinde în același timp de natura radiațiilor, existența unui organ critic și a unei perioade eficace.

Acest echilibru, care trebuie găsit între proprietăți diferite și uneori opuse, explică de ce anumite radioelemente, al căror rol biologic este fundamental, sînt totuși puțin utilizate în explorarea medicală curentă. Este în special cazul emițătorilor β exclusiv : ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{32}P, a căror detecție și măsurare necesită totdeauna prelucrarea eșantioanelor și adesea utilizarea tehnicilor cu scintilatori lichizi.

Dimpotrivă, facilitățile de detecție antrenează alegerea moleculelor a căror marcaj este artificial și, uneori, puțin instabil în organism : proteine marcate cu ^{131}I, de exemplu, căci iodul 131 are și o emisie gama, care poate fi detectată la distanță pe organismul întreg.

În fine, explorarea medicală și cercetarea biologică utilizează ca trasori nu numai molecule marcate simple sau complexe, ci și elemente figurate. Astfel, celulele marcate prin încorporarea in vivo sau în vitro de izotopi radioactivi constituie un material de lucru esențial pentru studiile de cinetică tumorală și în explorarea hematologică.

În mod schematic principalele explorări radioizotopice pot fi grupate în două categorii : 1) *explorări cinetice și funcționale* și 2) *studii morfologice.*

Scanned with OKEN Scanner

1. — În prima categorie sînt cuprinse *măsurătorile pe eşantioane şi măsurătorile externe.*

A. — *Măsurătorile pe eşantioane* se fac pe mai multe probe prelevate în timp din diverse medii ale organismului : activitatea măsurată în fiecare eşantion poate să fie raportată la unitatea de volum şi exprimată în concentraţie radioactivă (impulsuri/ml) sau la masa totală a moleculelor din aceeaşi familie şi se vorbeşte atunci de activitatea specifică (impulsuri/g). Variaţiile acestor valori în cursul timpului permit evaluarea vitezei de transfer sau a schimburilor, uneori aprecierea dimensiunilor spaţiului sau masei totale a „pool"-ului în care se diluează trasorul.

B. — *Măsurătorile externe* constituie una din posibilităţile cele mai originale ale trasorilor radioactivi, deoarece ele suprimă servitutea prelevării şi permit studierea variaţiilor radioactivităţii într-un mediu puţin accesibil.

Principalele modalităţi privesc : variaţia radioactivităţii la nivelul proiecţiei cutanate a unui organ determinat, variaţii ale radioactivităţii sanguine (epurarea unui trasor injectat intravenos), variaţii ale radioactivităţii în ansamblul organismului prin măsurători pe corpul întreg, repartiţia unui trasor în diverse regiuni ale organismului.

Aplicaţiile principale ale acestor două categorii de tehnici se referă la *măsurarea de spaţii* sau mase de materie („pools"), măsurători ale schimburilor şi ale *„spaţiilor" de trecere, măsurarea vitezelor şi debitelor circulatorii.*

a). — *Măsurarea spaţiilor sau a masei de materie* (*„pools"*). *Ecuaţia de diluţie.* Dacă Q_0 este cantitatea de substanţă radioactivă (radioactivitatea) injectată în volumul V, sau amestecată cu o masă P şi dacă C este activitatea după diluţie pe unitatea de volum sau masă, atunci

$$V \text{ sau } P = \frac{Q_0}{C}$$

Această metodă este aplicabilă la volumele sanguine (volumul globular măsurat prin hematii marcate cu ^{51}Cr, volumul plasmatic măsurat cu serum-albumină marcată cu iod —RISA).

b) — *Măsurarea schimburilor şi „spaţiilor" de trecere.* Caracterele variaţiei, în funcţie de timp, ale concentraţiei trasorului în mediul în care a fost introdus depind de numărul şi dimensiunile spaţiilor în care el se schimbă şi de intensitatea cu care se produc schimburile. Analiza matematică permite în anumite cazuri, plecînd de la curba experimentală, calculul volumului spaţiilor în care se repartizează trasorul şi măsurarea intensităţii schimburilor.

Uneori descreşterea radioactivităţii la nivelul compartimentului marcat (plasmă dar şi organismul întreg) se produce într-un mod simplu. În special cînd trasorul este epurat fără a se reîntoarce în spaţiul în care el se află (plasmă, sau organism întreg), curba ia un caracter exponenţial simplu şi în coordonate semilogaritmice apare sub forma unei drepte.

Foarte adesea descreşterea radioactivităţii la nivelul compartimentului de injectare se prezintă sub un aspect mai complicat, legat de existenţa

Scanned with OKEN Scanner

schimburilor multiple cu multe alte compartimente. Analiza curbei, adesea compusă dintr-o sumă de exponențiale, poate permite precizarea numărului compartimentelor schimbate, dimensiunea lor, sensul și intensitatea schimburilor.

c) *Măsurarea vitezelor și debitelor circulatorii.* Trasorii marcați au adus în acest domeniu un progres important față de indicatorii colorați sau gazele inerte stabile.

Măsurătorile de debite se bazează pe metoda diluției, sau pe studii de difuziune.

Foarte adesea, informațiile aduse de indicatorii radioactivi, nu permit concluzii atît de precise și trebuie să ne mulțumim cu rezultate relative.

Numeroase teste permit determinarea doar a fracțiunii absorbite a trasorului, eliminată sau transformată la nivelul organului sau organismului în general. Măsurători succesive adaugă o indicație cinetică precizînd variațiile nivelului de fixare, de eliminare sau de transformare în cursul timpului. Astfel se determină absorbția digestivă a metaboliților (lipidele, vitamina B_{12}, fierul, calciul), transformarea și circulația compușilor hormonali.

Cinetica anumitor trasori la un nivel determinat relevă adesea fenomene simultane sau succesive inaccesibile analizei matematice. Este, mai ales, cazul curbelor zise de fixare și a celor mai multe fenomene cinetice urmărite pe cale externă. În acest grup se înscriu de exemplu : curba de fixare tiroidiană a iodului (fig. 1 și 2), nefrograma izotopică, studii funcționale ale ventilației și circulației pulmonare, curbele de fixare splenică sau hepatică a hematiilor marcate, a radiofierului, a radioaurului.

2. — În ceea ce privește *studiile morfologice*, acestea utilizează metode de *numărare punct cu punct, dispozitive scintigrafice și camere de scintilație.*

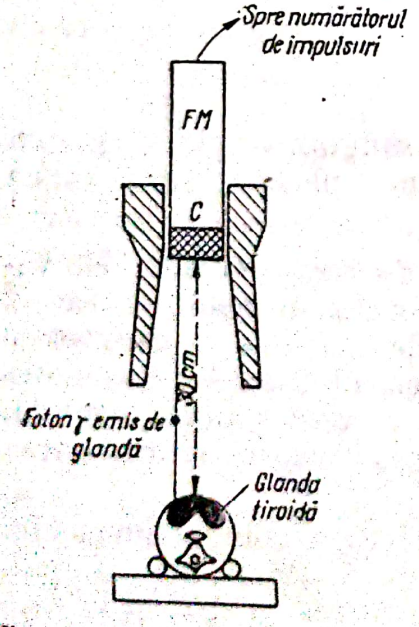


Fig. 1 Măsurarea fixării tiroidiene a iodului 131 cu ajutorul unui scintilator. C — cristal radiofluorescent. FM — fotomultiplicator.

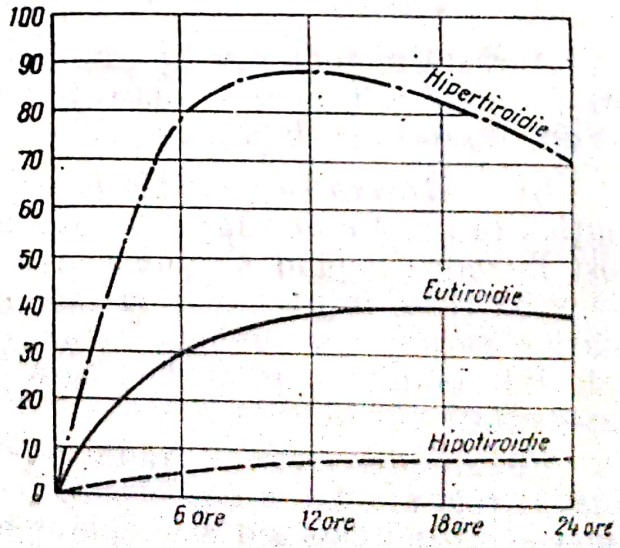


Fig. 2 Curbe procentuale de iodocaptare tiroidiană.

Scanned with OKEN Scanner

— Numărarea punct cu punct este procedeul cel mai elementar dar şi cel mai precis. Procedeul constă în divizarea sub formă de tablă de şah a zonei studiate şi măsurarea activităţii culeasă în raport cu fiecare suprafaţă astfel delimitată. Se obţine o hartă cifrată a fixării care permite reperarea zonelor celor mai active şi cel mai puţin active. Se utilizează în gamaencefalografie (fig. 3 şi 4), în studiile de localizare a placentei, pentru detectarea anumitor tumori.

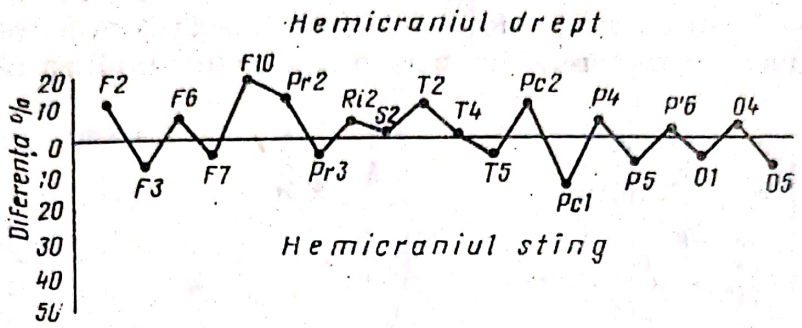
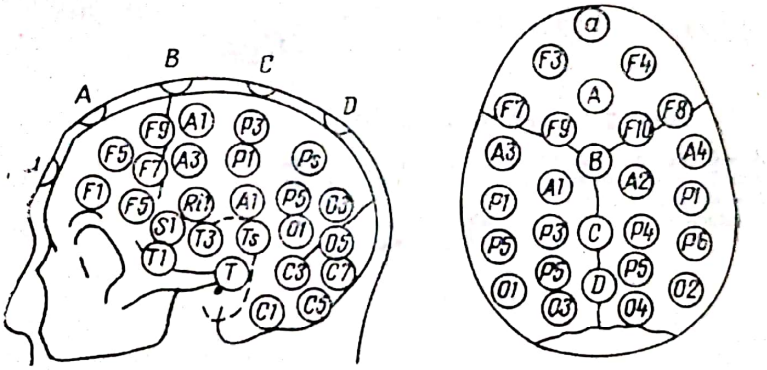


Fig. 3 Gamaencefalogramă normală.



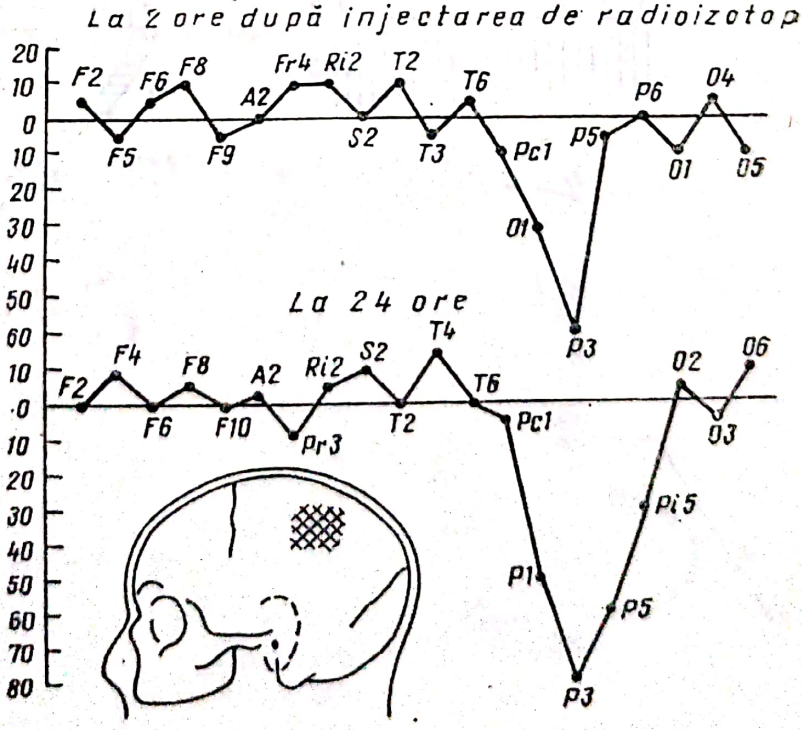


Fig. 4 Gamaencefalogramă în meningiom.

Scanned with OKEN Scanner

— Inconvenientele numărătorii punct cu punct au suscitat apariţia de metode noi care au scopul de a înregistra automat activităţile elementare repartizate în planul proiecţiei studiate şi de a le transcrie prin intermediul unui dispozitiv mecanic sau electronic, sub formă de semnale vizibile care compun o imagine şi care permite o citire imediată. Aceste cercetări au dat naştere *dispozitivelor scintigrafice şi camerelor de scintilaţie*. În ambele cazuri diferenţa de activitate între două zone este marcată printr-o diferenţă de densitate a imaginii, prin contrast. Imaginile sînt imediat interpretabile într-un mod comparabil cu radiografia.

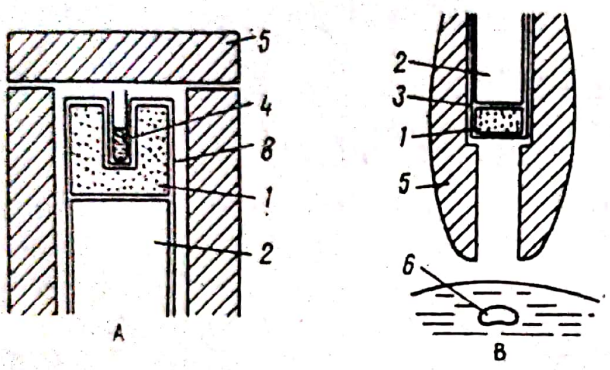


Fig. 5 Detectori cu scintilaţie:

A — Cristal puţ pentru eşantioane emiţătoare gama. *B* — Sondă pentru măsurarea activităţii gama a unui organ. *1* — scintilator INa (Tl), *2* — fotomultiplicator, *3* — înveliş de aluminiu, *4* — eşantion emiţător gama, *5* — plumb, *6* — organ emiţător gama.

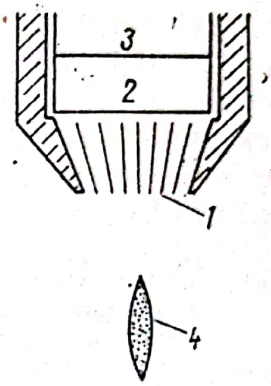


Fig. 6 Sondă cu colimator focalizat a unui scanner:

1 — colimator, *2* — scintilator, *3* — fotomultiplicator. *4* — conul de detecţie: în afara acestei zone a spaţiului, eficacitatea detecţiei este cuasinulă.

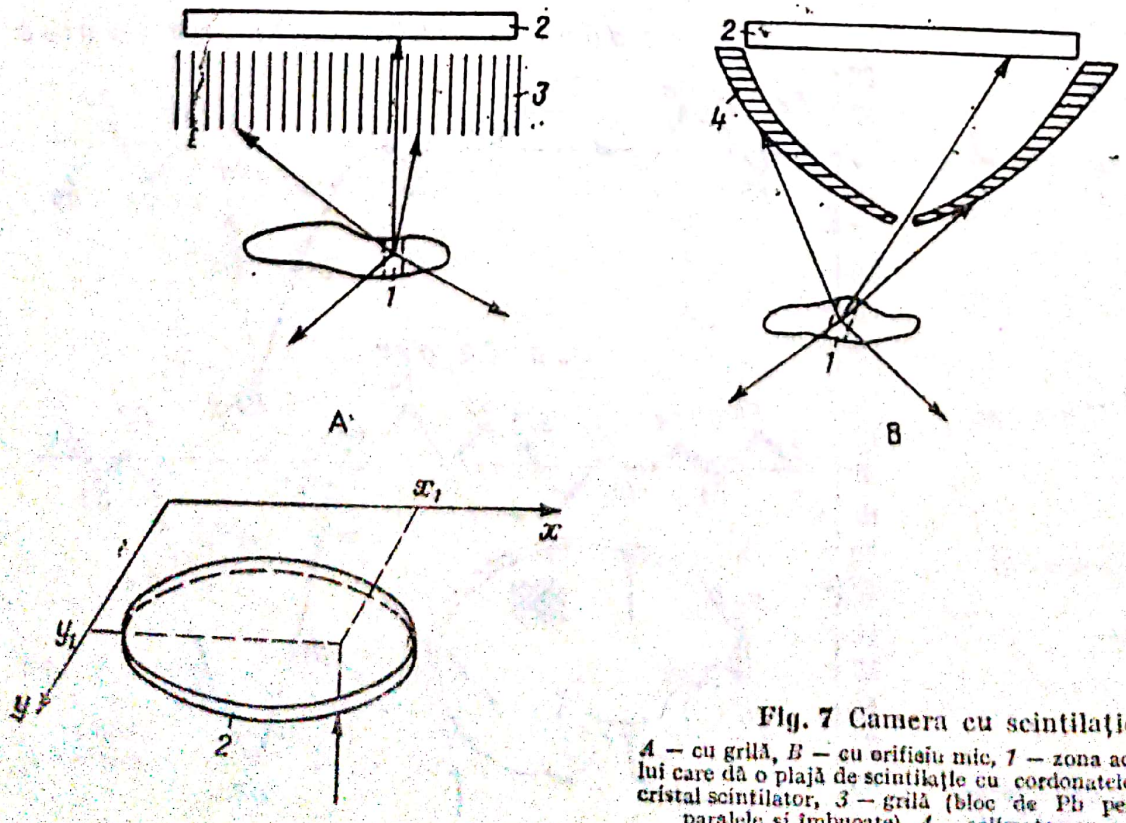


Fig. 7 Camera cu scintilaţie:

A — cu grilă, *B* — cu orificiu mic, *1* — zona activă a organului care dă o plajă de scintilaţie cu cordonatele X_1, Y_1, *2* — cristal scintilator, *3* — grilă (bloc de Pb perforat cu găuri paralele şi îmbucate), *4* — colimator cu orificiu mic.

Scanned with OKEN Scanner

Dispozitivele scintigrafice comportă o sondă de scintilație care se deplasează automat în fața zonei studiate și baleiază cu regularitate. În cursul acestui baleiaj (scanning), impulsurile detectate de către sondă în fiecare moment sînt traduse de un dispozitiv electromagnetic în puncte sau linii înscrise pe o foaie de hîrtie (fig. 5 și 6).

Camerele de scintilație (fig. 7), foarte schematic, sînt compuse dintr-un număr mai mult sau mai puțin mare de detectori elementari juxtapuși și capabili a furniza informații simultane pe o suprafață vastă (fig. 7).

Metodele morfologice furnizează trei tipuri de informații: *existența și localizarea* focarelor de fixare, *forma*, *dimensiunile* și *limitele* unui organ, *structura omogenă sau heterogenă a zonei de fixare* (fig. 8 și 9).

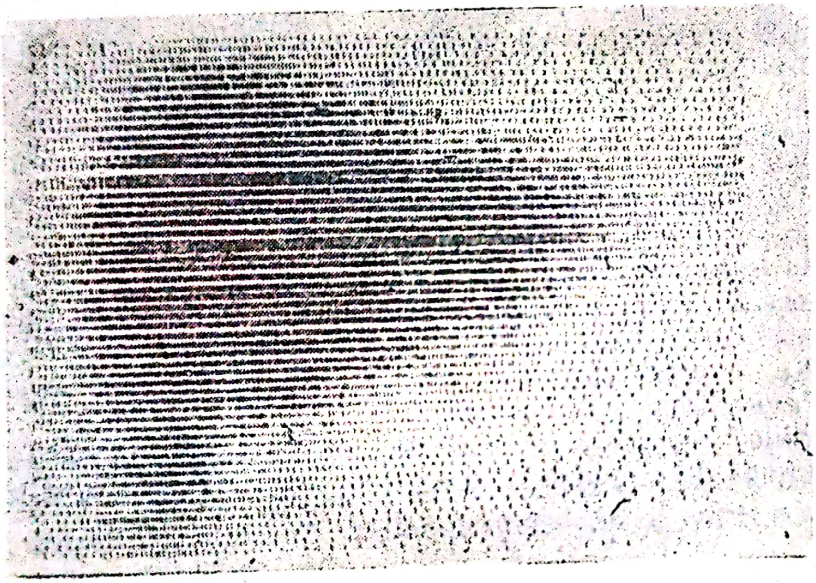


Fig. 8 Scintigramă hepatică (ficat normal).
Durata examenului 90 minute.

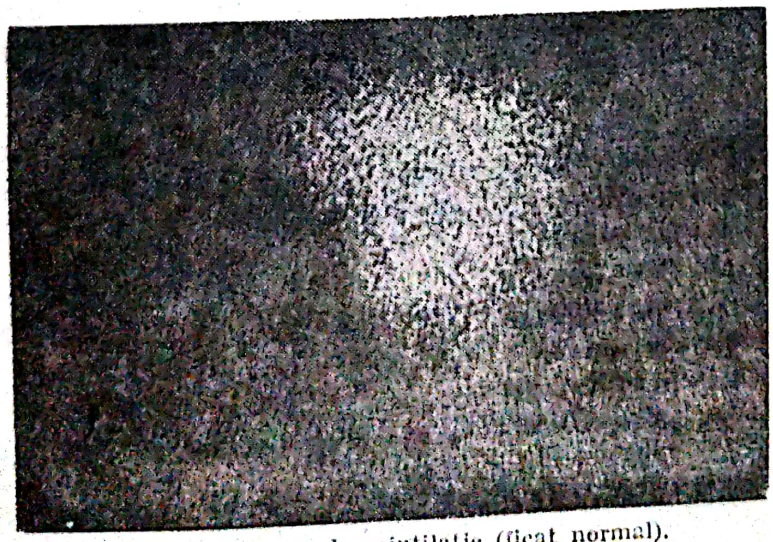


Fig. 9 Camera de scintilație (ficat normal).
Durata examenului 3 minute.

Scanned with OKEN Scanner

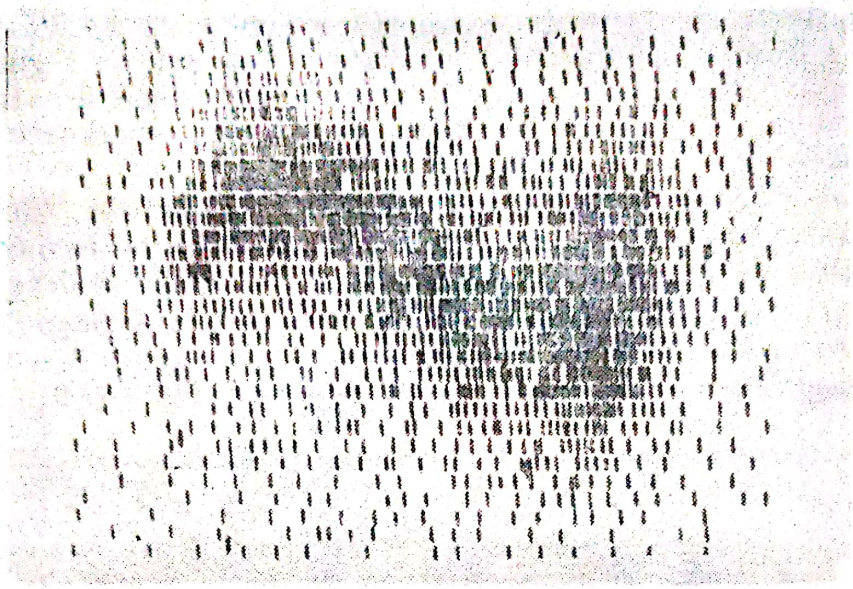


Fig. 10 Hipofixare tiroidiană :
cancer tiroidian pus în evidență prin o zonă hipo- și afixatoare.

3. — *În terapie* se utilizează în general elemente care au o emisie beta, a cărei putere de ionizare este puternică și de un parcurs suficient (maxim 1 cm). Astfel se utilizează ^{131}I în tratamentul unor afecțiuni tiroidiene (*hipertiroidie*, *cancer*) (fig. 10) sau ^{32}P, administrat cu succes în *poliglobuliile Vaquez*, dar și în *leucemii*.

Aplicațiile biologice și medicale ale radioizotopilor, constituie un important instrument de cunoaștere și de diagnostic al unor afecțiuni.

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 4.

ELEMENTE DE BIOMAGNETISM

4.1. PROPRIETĂȚI MAGNETICE GENERALE ALE SUBSTANȚELOR

Corpurile sînt formate din agregate atomice sau moleculare. Între molecule se exercită forţe intermoleculare care, în ultimă instanţă, sînt de natură electrică, cele mai generale fiind cele de tip *Van der Waals*. În afara acestor forţe există şi forţe intermoleculare de natură magnetică ca rezultat al interacţiunii momentelor magnetice ale moleculelor sau ale atomilor individuali. După cum se ştie, pentru ca un corp să posede un moment magnetic, el trebuie să aibă doi poli magnetici de semn opus, situaţi la o oarecare distanţă unul de celălalt, momentul magnetic fiind produsul vectorial dintre intensitatea magnetică a unuia dintre poli şi distanţa ce-i separă.

După valoarea momentelor magnetice ale moleculelor ce alcătuiesc un corp şi mărimea cîmpului magnetic intermolecular, corpurile pot fi diamagnetice, paramagnetice, feromagnetice şi antiferomagnetice.

Marea majoritate a substanţelor sînt diamagnetice; atît momentul magnetic molecular, cît şi cîmpul magnetic intermolecular sînt nule. În prezenţa unui cîmp magnetic exterior însă, un corp diamagnetic se magnetizează totuşi prin inducţie moleculară în urma deformării învelişurilor electronice, corpul căpătînd un moment magnetic al cărui sens este opus sensului cîmpului exterior.

Moleculele substanţelor paramagnetice au momente magnetice diferite de zero; lipseşte însă interacţiunea lor magnetică şi deci cîmpul intermolecular este neglijabil. În prezenţa unui cîmp magnetic exterior, moleculele corpurilor paramagnetice se aliniază în sensul cîmpului— corpul întreg căpătînd un moment magnetic de acelaşi sens ca şi cîmpul exterior. Unele gaze, ca O_2, NO_2, numeroase metale şi unele săruri ale lor sînt paramagnetice.

Substanţele feromagnetice (Fe, Ni, Co, unii oxizi de fier etc) au proprietăţi magnetice mai evidente, deoarece atît cîmpul magnetic intermolecular, cît şi momentele magnetice moleculare sînt apreciabile.

4.2. PROPRIETĂȚILE MAGNETICE ALE MATERIEI VII

Marea majoritate a substanţelor ce alcătuiesc materia vie intră în categoria substanţelor diamagnetice. Apa, component de bază al materiei vii, este de asemenea o substanţă diamagnetică. Datorită complexităţii compoziţiei chimice şi structurii materiei vii, la proprietăţile magnetice ale substanţelor biologice îşi aduc contribuţia atît diamagnetismul unor com-

Scanned with OKEN Scanner

ponenţi, cît şi paramagnetismul altora. Prezenţa în cantitate mare a oxigenului, substanţă paramagnetică, este una din sursele proprietăţilor paramagnetice ale materiei vii.

În stare normală însă, materia vie este predominant diamagnetică. Plasată într-un cîmp magnetic, ea se magnetizează în sens contrar cîmpului aplicat, tinzînd să-l micşoreze. Comportarea diamagnetică evidentă a materiei vii se datoreşte în mare măsură prezenţei electronilor nelocalizaţi π, adică a electronilor ce nu mai aparţin unuia sau altuia dintre atomii ce alcătuiesc molecula, ci întregii molecule. Adeseori, în cadrul aceleiaşi molecule sau macromolecule există atomi sau grupuri de atomi cu proprietăţi paramagnetice şi altele cu proprietăţi diamagnetice. Astfel, în hemoglobină, globina este diamagnetică, iar hemul, datorită prezenţei fierului, paramagnetic. Aceeaşi situaţie se regăseşte în moleculele unor enzime, molecule ce conţin un atom metalic cu liganzii corespunzători.

În anumite condiţii, majoritatea produselor biologice şi materia vie în general pot deveni paramagnetice. De pildă, prin supunerea proteinelor şi polipeptidelor la radiaţii ionizante apar electroni cu spin necompensat şi substanţa capătă proprietăţi paramagnetice, evidenţiabile prin metoda rezonanţei electronice paramagnetice (REP). În urma iradierii cu radiaţii ionizante apar radicali liberi generatori de paramagnetism. Radicalii liberi apar, de asemenea, în numeroase reacţii metabolice şi însoţesc multe fenomene fiziologice, ca excitaţia nervoasă, contracţia musculară, secreţia glandulară etc. Consecutiv creşte contribuţia paramagnetică în cadrul proprietăţilor magnetice generale ale sistemului biologic studiat.

4.3. EFECTE ALE CÎMPURILOR MAGNETICE ASUPRA MATERIEI VII

GENERAREA DE FORŢE ELECTROMOTOARE ÎN CONDUCTORI, AFLAŢI ÎN MIŞCARE

Materia vie se află în continuă mişcare, lucru de o deosebită importanţă într-un cîmp magnetic. Din acest punct de vedere trebuie studiată posibilitatea cîmpurilor magnetice de a genera forţe electromotoare în conductorii în mişcare sau de a genera forţe mecanice asupra transportorilor de sarcină în mişcare.

În ceea ce priveşte primul efect posibil, el constă în apariţia de curenţi de polarizare prin rearanjări ale sarcinilor electrice atunci cînd e vorba de cîmpuri omogene sau chiar curenţi de conducţie cînd conductorul se mişcă într-un cîmp magnetic neomogen. Aceste forţe electromotoare pot produce căldură, disociaţie electrică şi alte efecte secundare.

MODIFICAREA DIRECŢIEI DE MIŞCARE A PURTĂTORILOR DE SARCINI ELECTRICE

În materia vie au loc numeroase fenomene de natură electrică datorită proprietăţilor electrice ale soluţiilor coloidale şi de electroliţi, precum şi existenţei a numeroşi dipoli moleculari electrici.

Mai importantă pentru structurile biologice este acţiunea posibilă a cîmpurilor magnetice asupra ionilor în mişcare şi, în general, asupra trans-

Scanned with OKEN Scanner

portorilor de sarcini electrice. Acest efect este de tip H a l l. După cum se ştie, efectul H a l l constă în apariţia unei forţe F, aplicată pe o sarcină q ce se deplasează cu viteza $\vec{V}$ într-un cîmp magnetic de inducţie $\vec{B}$.

Această forţă se poate afla după relaţia $\vec{F} = q\vec{V} \times \vec{B}$. Deoarece în expresia lui $\vec{F}$ se întîlneşte produsul vectorial $\vec{V} \times \vec{B}$, rezultă că forţa aplicată sarcinii este orientată perpendicular atît pe direcţia mişcării sarcinii, cît şi pe direcţia cîmpului. Întrucît în materia vie mişcarea ionilor este relativ lentă, forţa cu care ei sînt deviaţi din drumul lor, conform prevederilor efectului H a l l, este neînsemnată. Tot din acest motiv nu par demne de luat în seamă nici alte efecte, cum sînt efectul E t t i n g s h a u s e n privind scăderea locală a temperaturii datorită acumulării de electroni lenţi, efectul R i g h i-L e d u c referitor la apariţia unui gradient transvers de temperatură, efectul N e r n s t care constă parţial în inversul efectului E t t i n g s h a u s e n etc. Se notează însă posibilitatea apariţiei unui efect de pompare, deoarece deflexia ionilor în mişcare de către cîmpul magnetic poate duce la antrenarea lichidului. Toate aceste efecte pot fi luate în consideraţie în cazul în care se acceptă existenţa unor structuri biologice cu proprietăţi semiconductoare, cunoscîndu-se că efectul H a l l pe circulaţia sarcinilor în semiconductori este notabil.

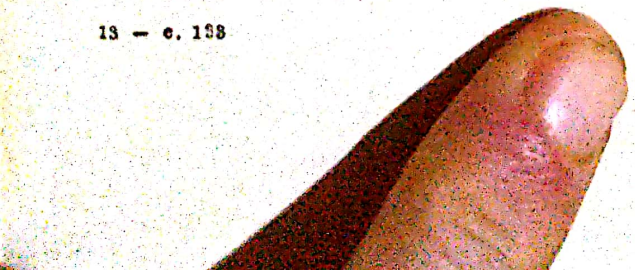
ORIENTAREA MOLECULELOR ÎN CÎMP MAGNETIC. EFECTE CHIMICE

În afara acestor efecte ale cîmpului magnetic pe conductori sau sarcini în mişcare pot apărea forţe aplicate pe molecule în repaus, dacă acestea au un moment magnetic diferit de zero, deci dacă reprezintă dipoli magnetici. Asupra lor cîmpul magnetic produce un cuplu de forţe tinzînd să-i orienteze paralel cu liniile sale de forţă. Energia unui astfel de mic magnet în cîmpul exterior poate fi calculată. Efectul de orientare se manifestă şi asupra particulelor diamagnetice în cazul în care ele au formă mult diferită de cea a sferei. Dacă cîmpul magnetic folosit este neomogen, forţele aplicate asupra particulelor diamagnetice sau paramagnetice tind a le deplasa într-un sens sau altul al gradientului magnetic, în funcţie de proprietăţile magnetice ale particulelor. Ca o consecinţă a acestor fenomene, au loc procese secundare, cum sînt încălzirea structurilor predominant paramagnetice în urma rotirii dipolilor, precum şi o tulburare a proceselor de difuzie normală.

Energia unui dipol molecular magnetic într-un cîmp de 10 000 Oe* (de fapt diferenţa dintre energia acestui dipol paralel cu liniile de forţă şi energia aceluiaşi dipol dispus antiparalel) s-a constatat că ea este de 220 de ori mai mică decît energia de rotaţie a moleculei provenind din agitaţia termică la temperatura camerei. Se poate calcula că, pentru a imprima unei molecule paramagnetice prin intermediul unui cîmp magnetic exterior o energie comparabilă cu energia agitaţiei termice, intensitatea cîmpului trebuie să fie de 2 000 000 Oe.

Efectul de orientare produs de cîmpurile magnetice exterioare asupra moleculelor paramagnetice poate modifica însă viteza unor reacţii

1*Oe ≅ 79,6 A/m.



chimice, dacă se admite că rotația browniană a moleculelor joacă un rol în formarea de legături chimice. Setlow și Pollard afirmă că în timpul unei reacții chimice viteza de rotație moleculară (așa-numita difuzie rotațională) crește de cel puțin 10 ori. Difuzia rotațională este importantă mai ales în cazul moleculelor mari, care posedă zone specific reactive. Dacă aceste molecule sînt paramagnetice, un cîmp magnetic exterior poate micșora difuzia rotațională, micșorînd astfel probabilitatea producerii unor legături efective și întîrziind reacția chimică. Această situație pare a fi mai probabilă în sistemele vii, deoarece, după cum s-a mai spus, radicalii liberi paramagnetici apar și joacă un rol important în reacțiile metabolice. Pentru a opri complet o reacție chimică este necesar, după Valentinuzzi un cîmp magnetic de o intensitate de 800 000 Oe.

Efectul unui cîmp magnetic asupra echilibrului și vitezei unei reacții chimice se mai poate aprecia din evaluarea energiei de interacțiune a unei substanțe de susceptibilitate molară X_M cu un cîmp magnetic.

Pentru substanțele diamagnetice care au susceptibilitatea egală cu 10^{-4}, plasate într-un cîmp de 10 000 Oe, $E = 5 \cdot 10^{-4}$ J/mol, în timp ce energia termică RT la temperatura de 25°C este de $2{,}5 \times 10^3$ J/mol. Diferența de 7 ordine de mărime între cele două energii subliniază efectul nesemnificativ al cîmpului magnetic tehnic realizabil asupra reacțiilor chimice. Chiar și pentru substanțe paramagnetice avînd susceptibilitatea de 10^{-2}, valoarea energiei de interacțiune cu un cîmp de 10 000 Oe este de 5×10^{-2} J/mol, cu mult mai mică decît energia termică RT.

Toate aceste argumente conduc la concluzia după care cîmpurile magnetice realizabile tehnic nu pot avea un efect semnificativ asupra materiei vii printr-un mecanism pur magnetic. Cu toate acestea, se admite posibilitatea ca în sistemele biologice ordonarea macromoleculară să ducă la cuplarea a n momente magnetice individuale într-un moment magnetic rezultant a cărui energie de interacțiune cu cîmpul exterior să fie comparabilă cu energia termică kT. Pentru aceasta este necesară asocierea ordonată a 10^4—10^5 molecule, iar starea ideală pentru asemenea asociații este starea lichid-cristalină sau mezomorfică a materiei, întîlnită și în materia vie.

Cîmpul magnetic exterior ar putea afecta și legăturile chimice deja realizate, însă și în acest caz se poate calcula că energia de interacțiune a moleculei paramagnetice cu cîmpul exterior de ordinul zecilor de mii de Oe este cu multe ordine de mărime mai mică decît energia celei mai slabe legături chimice, legătura de hidrogen (4,5 kcal/mol).

Rămîne încă discutabilă posibilitatea modificării parametrilor unei reacții chimice biologice de către cîmpul magnetic exterior prin modificarea enzimelor ce catalizează aceste reacții. Astfel, se apreciază ca posibilă inhibarea activității unor enzime în urma modificării anumitor unghiuri făcute de legăturile chimice și a distorsionării orbitalelor moleculelor paramagnetice. Cîmpurile magnetice ar inhiba prin acest mecanism biosinteza macromoleculelor, efect observat prin încetinirea ritmului de producere de anticorpi și a producerii fibroblaștilor în cîmpul magnetic.

Scanned with OKEN Scanner

4.4. EFECTELE BIOLOGICE COMPLEXE ALE CÎMPULUI MAGNETIC

Mecanismele prin care cîmpurile magnetice produc efecte biologice se pot combina și potența reciproc.

Ne aflăm în prezent în posesia a numeroase date experimentale privind efectele biologice ale cîmpurilor magnetice. Deși încă de la începuturile culturii umane s-au făcut unele legături între sănătate și „forțe misterioase" magnetice, abia în ultimele decenii biomagnetismul a fost studiat științific. Materialul experimental acumulat a permis lui B a r n o t h y clasificarea efectelor biomagnetice în trei categorii.

a) Prima categorie cuprinde efectele obținute prin excitarea, de către cîmpuri magnetice puțin intense, a unor eventuale organe senzoriale specializate de-a lungul evoluției filogenetice în condițiile expunerii la cîmpul magnetic terestru. În această categorie intră, probabil, orientarea păsărilor migratoare, orientarea anumitor animale acvatice, precum și reflexele căutătorilor de apă etc.

b) A doua categorie de efecte a fost denumită de B a r n o t h y grupa efectelor de tip stress. Ele au loc în prezența cîmpurilor magnetice intense și se soldează cu numeroase și variate modificări ale constantelor biologice. Apariția lor nu este imediată, modificările părînd a fi efecte cumulative ale unei expuneri îndelungate sau repetate. Printre ele se numără întîrzieri în creștere, întîrzieri în vindecarea rănilor și regenerarea organelor lezate, resorbția tumorilor transplantate, resorbția embrionului în uter, dispariția ciclului menstrual, scăderea respirației tisulare, modificări patologice hepatice, efecte pe sistemul nervos central etc. Majoritatea acestor observații au fost efectuate în special pe animale mici de laborator.

c) A treia categorie este cea a efectelor pe codul genetic prin stabilizarea sau labilizarea sa. Aceste efecte par mai probabile în lumina concepțiilor lui B l u m e n f e l d privind pseudoferomagnetismul acizilor nucleici. Ele constau în scăderea incidenței carcinomului glandei mamare, scăderea anomaliilor genetice spontane la *Tribolium confusum*, inhibarea culturilor bacteriene în timpul fazei staționare, dar mai ales a celei logaritmice de creștere, întîrzierea creșterii în vîrsta biologică etc.

În afara acestor categorii se grupează observațiile privind acțiunea cîmpului magnetic asupra plantelor, mai ales observațiilor privind magnetotropismul plantelor.

Privitor la prima categorie de efecte biomagnetice, pare plauzibil ca viețuitoarele să posede receptori specifici la cîmpul magnetic terestru și la variațiile sale, cîmp care, după majoritatea autorilor, a fost o prezență permanentă în evoluția vieții pe pămînt. Chiar dacă nu a fost identificat încă un analizor magnetic bine diferențiat, este posibil ca înseși celulele sau țesuturile să fie sensibile la cîmpul magnetic terestru. În acest sens, experiențele efectuate cu ajutorul cîmpurilor magnetice puternice pot altera sau masca această sensibilitate și de aici ar putea proveni rezultatele negative obținute adeseori în lucrul cu cîmpuri intense. În acest sens, au fost efectuate numeroase experiențe folosindu-se cîmpuri magnetice artificiale. S-a constatat astfel că o anumită specie de melci se orientează în cîmpuri de intensități variind între 0,04 și 10 Oe. Alte animale, ca D r o s o p h i l a, paramecii, flagelatele, unii viermi dovedesc de asemenea o remarcabilă

Scanned with OKEN Scanner

sensibilitate la cîmpuri de acelaşi ordin de mărime. Majoritatea autorilor care au lucrat în acest domeniu consideră că sistemul biologic, sensibil specializat pentru cîmpuri magnetice, are o organizare structurală tridimensională. De acest sistem magnetosensibil ar depinde şi unele fenomene de ritmicitate biologică.

Şi omul pare a fi sensibil la cîmpul magnetic terestru. Părerile sînt, însă, împărţite. Au fost create laboratoare special amenajate pentru a se compensa cîmpul magnetic terestru, aşa numitele laboratoare de cîmp zero. Voluntari care au trăit aici 14 zile nu au arătat că au resimţit lipsa cîmpului magnetic terestru. Cu toate acestea există indivizi care par a fi deosebit de sensibili la cîmpurile magnetice slabe şi mai ales la cele variabile în direcţie şi intensitate. Este probabil că persoanele care beneficiază de această sensibilitate nu recepţionează direct cîmpul magnetic ci curenţii electrici induşi în corp în urma intersectării liniilor de forţă ale cîmpului.

Mult mai numeroase experienţe au fost efectuate cu ajutorul cîmpurilor magnetice mari şi foarte mari (pînă la 250 000 Oe). Pe lîngă posibilitatea de a elucida pe această cale unele dintre mecanismele ce asigură viaţa, o altă raţiune a acestor experienţe este legată de posibilitatea unei expuneri a omului la cîmpuri magnetice intense în cadrul cercetărilor cosmice datorită magneţilor utilizaţi în propulsia ionică sau în protecţia împotriva razelor cosmice.

Experienţele privind acţiunea cîmpurilor magnetice intense au fost efectuate pe diverse specii de animale şi plante. S-a putut constata astfel că germinarea seminţelor este accelerată în cîmp magnetic. S-a confirmat, de asemenea, existenţa unui magnetotropism la plante. O serie de experienţe au urmărit creşterea bacteriilor în cîmp magnetic observîndu-se o inhibiţie netă în cîmpuri foarte neomogene; în cîmpuri omogene inhibiţia a fost semnalată numai în faza staţionară.

Într-o altă serie de experienţe s-a constatat o creştere a aglutinării eritrocitelor expuse cîmpului magnetic de intensitate medie, datorită alinierii sau chiar deplasării lor de-a lungul liniilor de forţă.

Urmărirea efectelor cîmpului magnetic la nivele superioare de organizare biologică face mai dificilă interpretarea rezultatelor experimentale. Unii cercetători au negat orice efect biomagnetic semnificativ; în general, însă, majoritatea experimentatorilor au obţinut rezultate pozitive.

B a r n o t h y a constatat încetinirea creşterii în greutate a şoarecilor expuşi la cîmp de 5 900 Oe precum şi mărirea perioadei de gestaţie a femelelor. Cîmpuri de intensităţi cuprinse între 3 000 şi 4 000 Oe au produs întîrzierea dezvoltării tumorilor maligne transplantate. O altă serie de experienţe a arătat că expunerea prealabilă la cîmpuri magnetice micşorează mortalitatea în boala de iradiere cu 26%. În ceea ce priveşte efectul stabilizator al cîmpului magnetic pe codul genetic, el este confirmat de numeroase experienţe. Astfel, şoarecii ţinuţi 11 luni în cîmp magnetic de 4 200 Oe aveau o aparenţă mai tînără, blana mai netedă decît cea a martorilor.

Un aspect care prezintă un interes deosebit este legat de efectul cîmpurilor magnetice asupra activităţii nervoase şi aceasta deoarece, după cum se ştie, conducerea impulsului nervos este însoţită de evidente fenomene

Scanned with OKEN Scanner

electrice, polarizări, depolarizări, curenți electrici locali. Gengerelli și colaboratorii săi au înregistrat cîmpurile magnetice asociate propagării impulsului nervos. Alți autori au demonstrat că se pot realiza reflexe condiționate cu ajutorul cîmpurilor magnetice. Ca urmare a expunerii la cîmp magnetic apar modificări ale electroencefalogramei, cresc timpii de reacție la stimuli vizuali etc. După părerea unor autori ar avea loc o acțiune directă a cîmpului magnetic pe unele structuri diencefalice.

Efectele biologice discutate mai sus sînt rezultate ale acțiunii cîmpurilor magnetice constante; în acest capitol nu au fost analizate efectele cîmpurilor electromagnetice, subiect de studiu pe cît de vast, pe atît de interesant.

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 5.

ELEMENTE DE BIOFIZICA CIRCULAȚIEI SANGUINE

Circulația sanguină are drept scop aprovizionarea cu oxigen, cu combustibili metabolici, cu vitamine, hormoni și căldură a fiecărei celule vii a unui organism. Ea are de asemenea funcția de a îndepărta produsele finale ale metabolismului (de exemplu CO_2) din fiecare celulă. Prin rolul său, circulația sanguină se „acordă" nevoilor individuale ale fiecărei celule a organismului.

Biofizica circulației sanguine este o aplicare a legilor hidrodinamicii la condițiile particulare de curgere a sîngelui (lichid vîscos, nenewtonian) prin vase extensibile, cu geometrie variabilă, avînd în vedere și caracterul pulsatil al debitului sanguin în cea mai mare parte a patului vascular.

5.1. NOȚIUNI GENERALE DE HIDRODINAMICĂ ȘI DE MECANICA

Un lichid incompresibil și fără vîscozitate se numește lichid ideal. Un lichid compresibil* și vîscos este un lichid real. Lichidele reale se clasifică în lichide newtoniene și lichide nenewtoniene.

Prin lichid newtonian se înțelege acel lichid, între straturile căruia, în curgere laminară, se exercită forțe de frecare internă (de vîscozitate) paralele cu direcția de curgere, proporționale cu suprafața comună a straturilor și cu gradientul de viteză perpendicular pe direcția de curgere, conform figurii 1 și formulei de mai jos:

$$F_v = \eta S \frac{dv}{dr} \qquad (1)$$

unde: η — coeficient de vîscozitate dinamică. În SI, coeficientul de vîscozitate dinamică se măsoară în daP (decaPoise), iar în sistemul CGS în P (Poise);
S — suprafața comună celor două straturi;
dv/dr — gradientul de viteză perpendicular pe direcția de curgere (dv reprezintă variația vitezei între cele două straturi, iar dr distanța dintre ele).

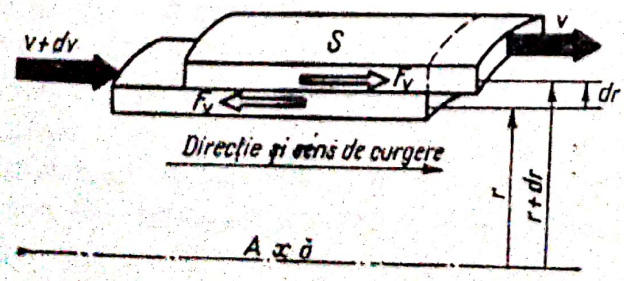


Fig. 1 Ilustrarea definiției lichidului newtonian:
S — suprafața comună a celor două straturi de lichid. F_v — forța de vîscozitate.

* Spre deosebire de gaze, lichidele sînt mult mai puțin compresibile.

Scanned with OKEN Scanner

Relația (1) se mai numește și legea curgerii laminare. Din această formulă rezultă o dependență liniară între forța de viscozitate și gradientul de viteză în cazul lichidelor newtoniene. Această dependență este arătată în figura 2.

În cazul lichidelor nenewtoniene, η nu mai este constant, ceea ce face ca dependența dintre forța de viscozitate și gradientul de viteză să fie neliniară (figura 2).

Dintre legile de curgere staționară ale lichidelor newtoniene prin conducte rigide vom prezenta mai jos legea de continuitate și legea lui B e r n o u l l i.

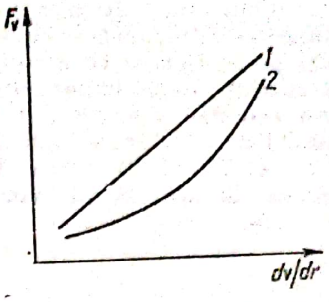


Fig. 2 Comparație între lichidul newtonian (1) și lichidul nenewtonian (2)

LEGEA DE CONTINUITATE

Legea de continuitate se enunță astfel: debitul volumic (sau masic) al unui fluid printr-o conductă cu secțiune variabilă este constant în orice secțiune a conductei:

$$D_1 = D_2 = \ldots = D_k = \ldots = D_n \tag{2}$$

Având în vedere că $D_k = S_k v_k$ $(k = 1, 2, \ldots, n)$, din (2) rezultă o formă cunoscută a legii de continuitate:

$$S_1 v_1 = S_2 v_2 = \ldots = S_k v_k = \ldots = S_n v_n , \tag{3}$$

unde: S_k = aria secțiunii k,
v_k = viteza medie a lichidului în secțiunea k.

Din legea (3) rezultă că, acolo unde secțiunea este mare, viteza lichidului este mică și invers.

Notînd cu ΔP diferența dintre presiunile de la capetele unei porțiuni de conductă, se poate calcula rezistența datorită forțelor de frecare internă (de viscozitate) întîmpinată de fluid în acea porțiune de conductă:

$$\mathcal{R} = \frac{\Delta P}{D} \tag{4}$$

formulă analoagă legii lui Ohm ($\mathcal{R} = \Delta U/I$), a lui F i c k și a lui F o u r i e r. Analogia cu unele legi ale electricității merge mai departe și se poate deduce că, pentru n elemente de conductă legate în serie, rezistența echivalentă este dată de expresia:

$$\mathcal{R}_e = \sum_{k=1}^{n} \mathcal{R}_k \tag{5}$$

Pentru n elemente de conductă legate în paralel, rezultă:

$$1/\mathcal{R}_e = \sum_{k=1}^{n} 1/\mathcal{R}_k \tag{6}$$

În cazul particular al unei conducte cilindrice de lungime l, cu secțiune circulară de rază R, debitul de lichid este dat de relația H a g e n-P o i s e u i l l e:

$$D = \Delta P \frac{\pi R^4}{8\eta l} \tag{7}$$

Comparînd relațiile (3) și (6), rezultă pentru rezistență expresia:

$$\mathcal{R} = \frac{8\eta l}{\pi R^4} \tag{8}$$

Scanned with OKEN Scanner

Cum era şi firesc, rezistenţa întîmpinată de lichid este proporţională cu coeficientul de viscozitate dinamică şi cu lungimea conductei. Era însă de aşteptat ca rezistenţa să fie invers proporţională cu secţiunea, (deci cu R^2) şi nu cu R^4. Această dependenţă cu puterea a patra este foarte importantă în cazul real care ne interesează, şi anume, curgerea sîngelui prin conducte elastice (cu geometrie variabilă). Într-adevăr, presupunînd că, sub acţiunea muşchilor netezi, raza unui vas de sînge se micşorează de 2 ori, din (7) rezultă că rezistenţa creşte de 16 ori (!), ceea ce face (conform formulei (6)) ca debitul să scadă de 16 ori! Rezultă deci că, din această dependenţă cu R^4, debitul sanguin depinde foarte puternic de talia vasului de sînge.

LEGEA LUI BERNOULLI

Legea lui B e r n o u l l i se enunţă în felul următor: suma dintre presiunile: laterală (statică), dinamică şi hidrostatică este invariantă (constantă) în orice punct al unei conducte (fig. 3):

$$p_{l1} + p_{d1} + p_{h1} = \ldots = p_{lk} + p_{dk} + p_{hk} = \ldots = p_{ln} + p_{dn} + p_{hn}, \tag{9}$$

unde: p_{lk} = presiunea laterală (statică) la nivelul secţiunii S_k,
p_{dk} = presiunea dinamică la nivelul secţiunii S_k,
p_{hk} = presiunea hidrostatică la nivelul secţiunii S_k.

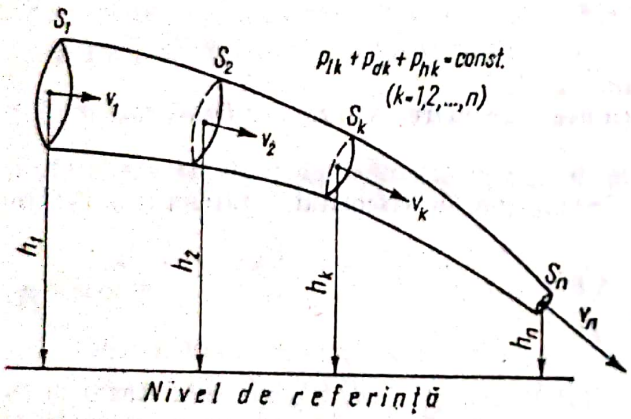


Fig. 3 Ilustrarea legii de continuitate şi a legii lui B e r n o u l l i:

p_{lk}, p_{dk} şi p_{hk} reprezintă presiunile laterale (statică), dinamică şi, respectiv hidrostatică la nivelul secţiunii S_k.

Presiunea dinamică are expresia:

$$p_{dk} = \rho \frac{v_k^2}{2}, \tag{10}$$

unde: ρ = densitatea lichidului,
v_k = viteza medie a lichidului la nivelul secţiunii k.
Presiunea hidrostatică se datoreşte energiei potenţiale şi are expresia:

$$p_{hk} = \rho g h_k, \tag{11}$$

unde: g = acceleraţia gravitaţională ($\cong 9{,}81$ m/s^2),
h_k = înălţimea secţiunii S_k, faţă de un nivel de referinţă arbitrar (fig. 3).

LEGEA LUI HOOKE

Legea lui H o o k e se enunţă astfel: pentru o substanţă solidă omogenă şi izotropă, de lungime l_0 şi de secţiune S, în cursul întinderii se dezvoltă o tensiune* T, proporţională cu elongaţia, $l_1 - l_0$ şi invers proporţională cu lungimea iniţială, l_0:

$$T = Y (l - l_0)/l_0, \tag{12}$$

unde: Y = modulul de elasticitate al lui Y o u n g şi reprezintă tensiunea necesară pentru ca lungimea să se dubleze.

* Prin tensiune se înţelege forţa exercitată pe unitatea de suprafaţă: $T = F/S$.

Scanned with OKEN Scanner

În tabelul de mai jos se prezintă modulul lui Young pentru cîteva substanțe, dintre care unele sînt de interes direct pentru expunere.

TABELUL 1

Substanța	Oțel	Colagen	Cauciuc	Elastină	Mușchi netezi
Y (N/m^2)	2×10^{11}	1×10^{8}	4×10^{6}	3×10^{5}	1×10^{4}

LEGEA LUI LAPLACE

Pentru a enunța legea lui Laplace sînt necesare anumite precizări, care vor fi făcute mai jos.

Membranele elastice sînt corpuri bidimensionale (a treia dimensiune, grosimea, se neglijează în raport cu celelalte două). Într-o membrană elastică întinsă se dezvoltă o tensiune, T. Să considerăm o membrană plană întinsă în care s-a practicat o tăietură de lungime, l (fig. 6). Marginile tăieturii au tendința de a se depărta. Tensiunea, T, reprezintă forța pe unitatea de lungime* care trebuie exercitată tangențial la membrană și perpendicular pe tăietură, astfel încît marginile tăieturii să rămînă în contact (fig. 4).

Legea lui Laplace se enunță în cazul cel mai general pentru o membrană curbă aflată sub tensiunea T. Curbura membranei trebuie să fie menținută de o diferență de presiune, ΔP, de o parte și de alta a membranei (altfel membrana ar fi plană). Să considerăm un punct oarecare de pe suprafața membranei pentru care razele de curbură principale sînt R_1 și R_2.

Legea lui Laplace arată că între T, ΔP și razele de curbură R_1 și R_2 există relația :

$$T = \Delta P/(1/R_1 + 1/R_2). \qquad (13)$$

În cazul particular al unei membrane cilindrice cu secțiune circulară de rază R (cazul vaselor de sînge) legea (13) ia următoarea formă (fig. 5) :

$$T = \Delta P \cdot R \qquad (14)$$

căci în acest caz una din raze devine infinit de mare.

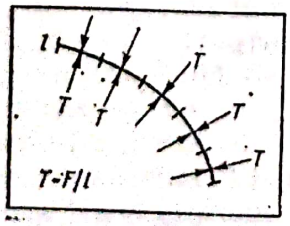


Fig. 4 Ilustrarea definiției tensiunii într-o membrană elastică cu ajutorul unei tăieturi, de lungime l, practicată în membrană.

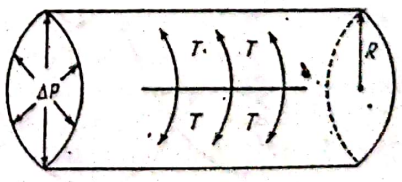


Fig. 5 Tensiunea în pereții vaselor de sînge:
ΔP — presiunea transmurală. R — raza vasului de sînge.

* Forța se raportează la unitatea de lungime și nu, la cea de suprafață, datorită neglijării grosimii membranei.

5.2. SCHEMA GENERALĂ A PATULUI VASCULAR

În cele ce urmează vom prezenta schema numărului mare de căi prin care sîngele curge din locul cu presiune ridicată (aorta) spre locul cu presiune joasă (vena cavă). O cale implică legarea în serie a numeroase vase de sînge. Aceste căi sînt legate în paralel, deci debitul, în fiecare din ele nu este afectat în mod direct de prezența celorlalte, ci numai de presiunea eficace, adică de diferența dintre presiunea aortică medie (100 mm Hg) și presiunea medie a venei cave (10 mm Hg)*.

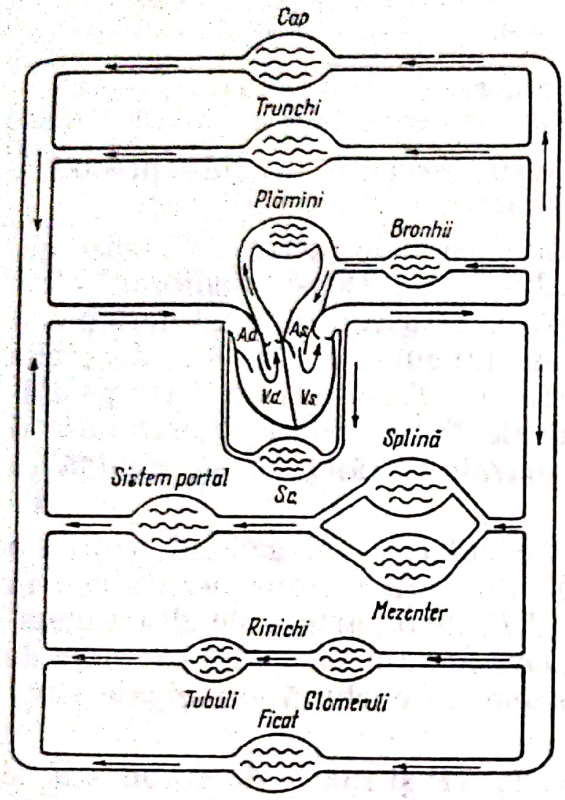


Fig. 6 Schema căilor paralele prin care sîngele trece de la ventricolul sting (Vs.) la atriul drept (Ad.):
As. — atriul sting. *Vd.* — ventricolul drept *Sc.* sistem coronar.

Există mii de astfel de căi paralele, dar ele pot fi grupate în diferite categorii conform figurii 6.

Așa după cum rezultă din fig. 6, aceste căi sînt de următoarele tipuri:

1. Căi simple, cu un singur pat capilar (circulația capului, membrelor, circulația coronariană și una din circulațiile ficatului);
2. Căi mai complexe, cu 2 paturi capilare în serie (circulația renală);
3. Căi foarte complexe cu 3 paturi capilare (circulația sistemului portal);
4. Circulația pulmonară între inima dreaptă și cea stîngă (nu între aortă și vena cavă);
5. Circulația bronșică (scurt circuit al inimii stîngi).

În fiecare din aceste căi principale sîngele curge de la aortă (excepție fac calea pulmonară și bronșică) spre arterele principale, apoi de aici prin numeroase artere „în paralel", spre arteriolele care diverg în milioane de capilare. Aceste capilare converg în venule, care duc sîngele spre venele care sînt afluenți ai venelor principale. În sfîrșit, acestea din urmă duc sîngele la vena cavă.

Suprafața totală a secțiunilor transversale, variază de la o porțiune la alta a patului vascular. Astfel suprafața totală a secțiunii capilarelor este de cca 750 de ori mai mare decît aria secțiunii transversale aortice.

Variația ariei secțiunii transversale, împreună cu variația vitezei sîngelui sînt prezentate în fig. 7 care este, cel puțin calitativ, în acord cu legea continuității (3): acolo unde aria secțiunii este mare, viteza de curgere a sîngelui este mică și invers.

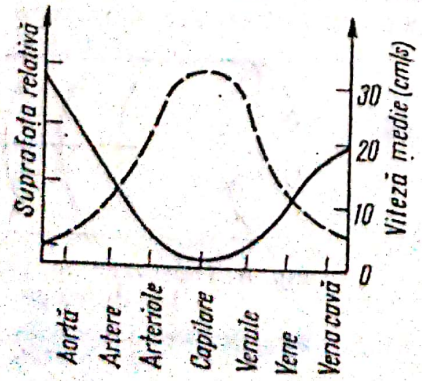


Fig. 7 Variația ariei secțiunilor transversale (linie întreruptă) și variația vitezei medii a sîngelui (linie continuă), la diferite nivele ale patului vascular

* 1 mm Hg = 1 torr ≅ 133 N/m²

Scanned with OKEN Scanner

5.3. PARTICULARITĂȚI ALE ELASTICITĂȚII VASELOR DE SÎNGE. DIAGRAMA TENSIUNE-ALUNGIRE

Pereții vaselor de sînge au în structura lor 4 tipuri importante de țesuturi :

a) endoteliul,
b) fibrele de elastină,
c) fibrele de colagen și
d) fibrele mușchilor netezi.

Rolul țesutului endotelial este, în principal, acela de a face ca fața internă a peretelui să fie netedă și de a permite o permeabilitate selectivă față de apă, electroliți, zahăr și alte substanțe.

Fibrele de elastină se află în toate vasele cu excepția capilarelor și a anastomozelor arteriovenoase (AAV). Ele sînt foarte ușor extensibile (de aproape 6 ori mai elastice decît cauciucul) așa cum reiese din tabelul 1. Funcția lor este de a produce în mod automat o tensiune elastică pasivă și de a conferi astfel vasului o rezistență la forța de distensie (întindere) datorită presiunii laterale a sîngelui, fără cheltuială de energie. Ele își împart această funcție cu fibrele de colagen.

Fibrele de colagen formează o rețea spațială în interiorul mediei și adventicei. Ele rezistă la întinderi mult mai bine decît fibrele de elastină (compară modulele Young din tabelul 1). Un număr mic de fibre de colagen din peretele unei artere este suficient pentru a-i conferi acesteia o rezistență la extensiuni mari.

Fibrele mușchilor netezi produc o tensiune activă, prin contracția lor sub control fiziologic, modificînd astfel diametrul vaselor de sînge și implicit debitul sanguin prin aceste vase (vezi formula (7)). Controlul exercitat de mușchii netezi asupra calibrului vascular se manifestă în modul cel mai pregnant la nivelul arteriolelor, unde se află o cantitate mare de mușchi netezi.

Din legea lui Hooke (12) rezultă o dependență lineară între tensiune și alungire (graficul tensiune-alungire este o linie dreaptă).

Diagrama de elasticitate (tensiune-alungire) a vaselor de sînge nu se supune legii lui Hooke! Vasele sanguine, fără excepție, rezistă la tensiuni cu atît mai bine cu cît sînt întinse mai mult ! (fig. 8), adică Y (modulul lui Young) crește cu gradul de întindere.

Diagrama tensiune-alungire s-a obținut cu ajutorul diagramei volum-presiune eficace obținută în cazul vaselor izolate prin aplicarea formei (14) a legii lui Laplace. O arteră sau o venă sînt legate la un aparat care permite injectarea crescîndă de lichid și înregistrarea presiunii din vas, obținîndu-se diagrama volum-presiune (fig. 9). Cunoscînd lungimea vasului de sînge respectiv și volumul său, i se poate calcula raza medie. Știind valorile lui R și măsurînd ΔP se poate calcula T, conform formulei (14) și astfel se poate trasa graficul $T = f(\Delta l / l_0)$, căci $\Delta l = 2\pi (R - R_0)$.

Lucrările moderne asupra elasticității vaselor sanguine folosesc această tehnică simplă.

Motivul schimbării pantei în diagrama tensiune-alungire (fig. 8, *a*) se datorește heterogenității structurale a pereților vaselor de sînge, adică prezenței în structura acestora a fibrelor de elastină și de colagen. Această

Scanned with OKEN Scanner

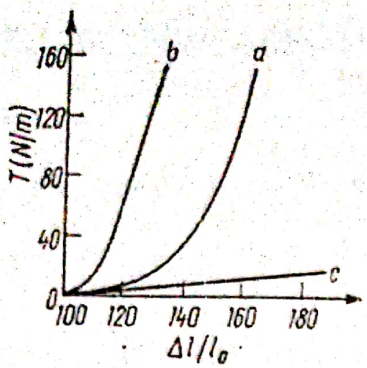


Fig. 8 Diagramele tensiune-alungire în cazul unei artere umane:

a) În condiții normale. b) După digestia cu tripsină a fibrelor de elastină. c) După digestia cu acid formic a fibrelor de colagen.

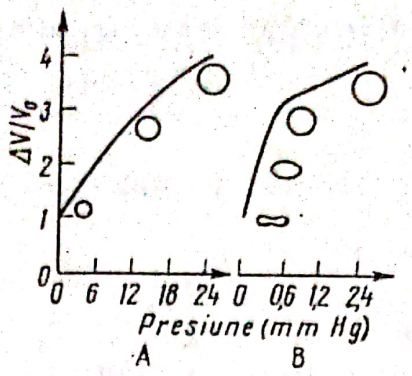


Fig. 9 Comparație între distensibilitatea aortei (A) și cea a venei cave (B):

$\Delta V/V_0$ — variația relativă a volumelor. Este indicată și variația în secțiune transversală a lumenului celor două vase.

concluzie rezultă în urma digestiei selective a celor 2 componente (fig. 2, *b* și *c*), în care caz curbele urmează cu o bună aproximație dependența liniară prezisă de legea lui H o o k e (12).

5.4. PARTICULARITĂȚI ALE VÎSCOZITĂȚII SÎNGELUI

Așa cum s-a arătat, lichidele care se supun legii curgerii laminare (1) se numesc lichide newtoniene. Ca exemple de lichide newtoniene putem da : apa care, la temperatura de 20°C, are $\eta = 10^{-3}$ daP.

Vîscozitatea sîngelui, la temperatura de 37°C este de cca 4 ori mai mare decît aceea a apei care este, la această temperatură, de $6{,}9 \times 10^{-2}$ daP.

Sîngele nu este un lichid newtonian. Mai mult, el nici nu este un lichid omogen (la scară microscopică), fiind o suspensie de elemente celulare (care ocupă aproximativ 50% din volumul său !) într-o soluție apoasă (plasma) de electroliți, neelectroliți și substanțe macromoleculare.

DEPENDENȚA VÎSCOZITĂȚII SÎNGELUI DE HEMATOCRIT

Procentul volumului ocupat de celulele sîngelui (în majoritatea covîrșitoare, hematii) poartă numele de hematocrit. La om hematocritul are valoare normală cuprinsă între 45% și 50%.

Vîscozitatea relativă* a sîngelui, η_r, crește aproape exponențial cu mărimea hematocritului, atingînd valoarea 12 pentru un hematocrit de 80% (fig. 10).

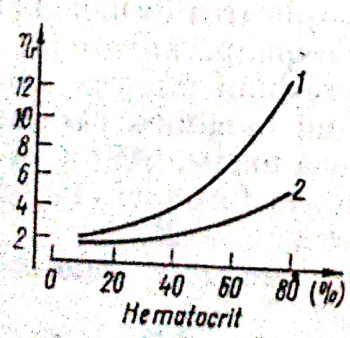


Fig. 10 Variația vîscozității relative a sîngelui cu hematocritul:

1 : diametrul capilarului vîscozimetrului este mai mare de 1 mm. 2 : diametrul capilarului vîscozimetrului este mai mic de 1 mm.

* Raportul dintre coeficienții de vîscozitate dinamică ai sîngelui și ai apei. Este o mărime adimensională.

Scanned with OKEN Scanner

Din figura 10 se vede că, pentru aceleași valori ale hematocritului se obțin valori diferite ale vîscozității sîngelui, după cum măsurătorile s-au făcut cu un vîscozimetru prevăzut cu capilar cu diametrul mai mare de 1 mm sau cu ajutorul unui pat vascular de capilare, cu diametre de ordinul zecilor de μm.

Atîta timp cît diametrul tubului capilar al vîscozimetrului este mai mare de 1 mm, vîscozitatea relativă a sîngelui este aceeași oricare ar fi talia tubului utilizat. Cînd se folosesc tuburi cu diametru mai mic, se obțin valori mai mici ale vîscozității (fig. 11). Acest fapt este cunoscut sub numele de fenomenul Fahraeus-Lindqvist.

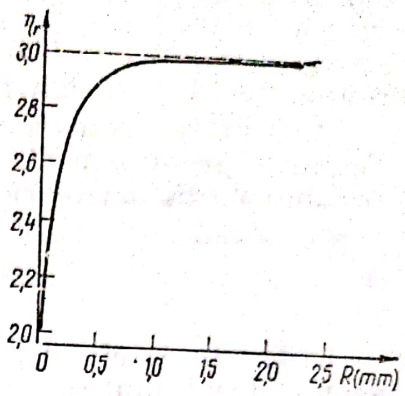


Fig. 11 Variația vîscozității relative a sîngelui cu raza tubului capilar al vîscozimetrului.

Curba din fig. 11 este descrisă de următoarea relație matematică:

$$\eta_r(R) = \eta_\infty/(1 + d/R)^2, \tag{15}$$

unde η_∞ = viscozitatea sîngelui măsurată cu un vîscozimetru cu rază foarte mare (teoretic infinit de mare),
d = diametrul mediu al eritrocitelor,
R = raza capilarului viscozimetrului.

Fenomenul Fahraeus-Lindqvist face ca lucrul mecanic pe care trebuie să-l efectueze inima să fie mai mic decît în cazul unui lichid omogen.

FENOMENUL DE ACUMULARE AXIALĂ A ERITROCITELOR

S-a constatat că vîscozitatea sîngelui se micșorează pe măsură ce viteza de curgere crește. Explicarea acestei constatări implică, fără îndoială, fenomenul de acumulare axială a eritrocitelor. Cînd viteza sîngelui crește, eritrocitele au din ce în ce mai mult tendința de a se deplasa spre axa tubului mărind în această parte hematocritul și micșorîndu-l la peretele vasului.

Se știe că fenomenul de acumulare axială atinge o „valoare de saturație", adică se ajunge la o reorganizare maximă a celulelor sanguine, la viteze foarte mici în comparație cu viteza fiziologică a sîngelui în toate tipurile de vase. Între momentul în care sîngele se află în repaus și momentul cînd el începe să se scurgă cu viteze foarte mici are loc o acumulare axială a eritrocitelor care reduce vîscozitatea efectivă a sîngelui. O creștere ulterioară a vitezei nu duce decît la schimbări foarte mici ale vîscozității. Astfel, în ciuda acestei comportări, în limitele fiziologice ale vitezei sîngelui putem folosi un coeficient de vîscozitate dinamică aproape constant.

5.5. PRESIUNEA PULSATILĂ ȘI PRESIUNEA MEDIE A SÎNGELUI

Pentru măsurarea presiunii sîngelui se folosesc, în general în fiziologie, manometrele cu mercur și electromanometrele.

Scanned with OKEN Scanner

Electromanometrele au, față de manometrele cu mercur, avantajul de a putea urmări schimbările rapide de presiune, așa cum e cazul presiunii din arterele centrale, care oscilează între o valoare minimă (presiunea diastolică) și o valoare maximă (presiunea sistolică) într-un timp foarte scurt (timpul unei bătăi a inimii).

Cu ajutorul manometrelor cu mercur, care au o inerție mai mare, se măsoară o presiune medie, P_m, legată de presiunea medie sistolică, P_s și presiunea medie diastolică, P_d, prin următoarea relație :

$$P_m \cong (P_s + 2P_d)/3 \tag{16}$$

Utilizarea cateterelor moderne de talie mică a permis extinderea domeniului de măsurare a presiunii intravasculare de la venele și arterele mari pînă la capilarele minuscule. Astfel, presiunea medie în aortă este de 100 mm Hg, la capătul arteriolelor de 35 mm Hg, în capilare de 25 mm Hg, la capătul venulelor de 15 mm Hg, iar în vena cavă are o valoare sub 10 mm Hg.

5.6. REZISTENȚA LA CURGERE A SÎNGELUI

Legea (4) se mai poate scrie sub forma echivalentă :

$$D = \Delta P/\mathcal{R} \tag{17}$$

care ne arată că debitul variază direct proporțional cu presiunea eficace* ΔP și invers proporțional cu rezistența $\mathcal{R}$.

Deoarece debitul este constant (conform legii de continuitate (2)), rezultă că, acolo unde căderea de presiune este cea mai mare, rezistența întîmpinată de sînge va fi cea mai mare.

Din determinările experimentale rezultă că ΔP are valoarea cea mai mare pentru arteriole ($\cong$ 60 mm Hg) și cea mai mică pentru vene. Urmează că și rezistența cea mai mare întîmpinată de sînge se datorează arteriolelor, iar cea mai mică venelor.

La aceeași concluzie se ajunge analizînd expresia (8) a rezistenței. Din cunoașterea geometriei patului vascular și a coeficientului de vîscozitate dinamică s-a putut calcula $\mathcal{R}$ pentru fiecare porțiune în parte și s-a găsit că arteriolele opun 41% din rezistența totală, în timp ce venele numai 3%. Mai mult, sistemul arterial opune 93% (!) din rezistența totală, în timp ce sistemul venos numai 7%.

Rezistența periferică totală (RPT) este rezistența opusă sîngelui de către totalitatea patului vascular periferic.

Pentru un om normal în repaus se poate considera $D = 5$ l/min $\cong$ $\cong$ 83 ml/s și $\Delta P \cong 95$ mm Hg ($\Delta P = \tilde{P}_a - \tilde{P}_v$, unde $\tilde{P}_a$ = presiunea

* Prin presiune eficace se înțelege diferența dintre presiunea totală arterială și cea venoasă.

aortică medie, iar $\widetilde{P}_v$ = presiunea medie a venei cave). Conform formulei (4) rezultă :

$$\mathcal{R} \cong \frac{95 \text{ mm Hg}}{83 \text{ ml/s}} \cong 1,1 \text{ U.R.P.} \tag{18}$$

unde URP = unitate de rezistență periferică (unitate tolerată).

În timpul exercițiilor fizice moderate, presiunea medie aortică crește : $\widetilde{P}_a \cong 140$ mm Hg, iar debitul sanguin se triplează ; D ≅ 250 ml/s. Considerînd $P_v \cong 10$ mm Hg, rezultă că :

$$\mathcal{R}' \cong \frac{140-10}{250} \text{URP} \cong 0,52 \text{ U.R.P.} \tag{19}$$

Din (19) rezultă că RPT a scăzut la jumătate, ceea ce demonstrează importanța exercițiilor fizice pentru sănătatea sistemului cardiovascular.

5.7. ENERGETICA CIRCULAȚIEI SANGUINE

În timpul circulației sanguine, o parte din energia mecanică a sîngelui se transformă (se disipează) în energie termică, datorită frecării sîngelui cu pereții vaselor (frecare externă) și datorită vîscozității sale (frecare internă). Din acest motiv energia mecanică totală a sîngelui scade de la aortă spre vena cavă și trebuie în parte restabilită printr-un travaliu (lucru) mecanic al inimii. Disiparea energiei mecanice a sîngelui în căldură are loc, de asemenea, și în circuitul pulmonar.

LUCRUL MECANIC AL INIMII

Cantitatea de energie care este transformată în căldură este egală cu lucrul mecanic necesar, efectuat de inimă, pentru a restabili valoarea energiei la nivelul arterial de origine.

În cazul ventricolului stîng, lucrul mecanic efectuat în timpul corespunzător unei ejecții în aortă, este dat de expresia :

$$L_m = \widetilde{P}_v \Delta V \tag{20}$$

unde : $\widetilde{P}_v$ = presiunea ventriculară mediată pe intervalul de timp, Δt, al unei expulzări ;

ΔV = volumul de sînge pompat în acest timp.

Mai corectă este formula care dă lucrul mecanic în funcție de presiunea ventriculară instantanee :

$$L_m = \int S P_v \mathrm{d}V \tag{21}$$

Scanned with OKEN Scanner

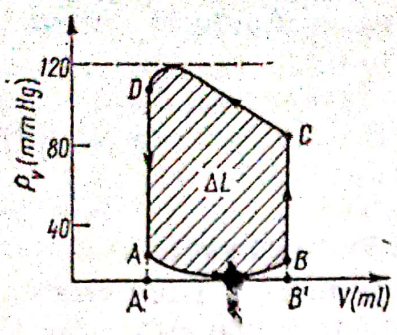


Fig. 12 Diagrama lucrului mecanic al ventricolului stîng în timpul unui ciclu cardiac:

A→B: faza de umplere. *B→C*: contracție izometrică. *C→D*: faza de ejecție. *D→A*: relaxare izometrică. Suprafața haşurată reprezintă lucrul mecanic net efectuat de ventricol asupra sîngelui.

În figura 12 se prezintă diagrama presiune-volum, în cazul ventricolului stîng în timpul unui ciclu cardiac.

Există şi alte expresii pentru calcularea lucrului mecanic. Astfel, dacă se consideră presiunea ventriculară medie, $\widetilde{P}_v$, şi volumul sistolic, V_s, rezultă:

$$L_m = \widetilde{P}_v \cdot V_s \tag{22}$$

Dacă se preferă presiunea aortică medie, $\widetilde{P}_a$, atunci trebuie să se ţină seama de presiunea dinamică a sîngelui:

$$L_m = (\widetilde{P}_a + \rho\widetilde{v^2}/2) \cdot V_s \tag{23}$$

unde v^2 este media pătratului vitezei sîngelui.

PUTEREA MECANICĂ A INIMII

Puterea ventricolului stîng se obţine împărţind parte cu parte relaţia (20) cu Δt şi ţinînd cont că $\Delta V/\Delta t = D$:

$$\mathscr{P} = \widetilde{P}_v \cdot D \tag{24}$$

unde: D = debitul volumic al sîngelui.

Pornind de la această expresie se poate calcula puterea inimii. Astfel, puterea ventricolului stîng este:

$$\mathscr{P}_s \cong 100 \text{ mm Hg} \times 83 \text{ ml/s} \cong 1,1 \text{ W}. \tag{24'}$$

Analog, puterea ventricolului drept este:

$$\mathscr{P}_d \cong 20 \text{ mm Hg} \times 83 \text{ ml/s} \cong 0,2 \text{ W} \tag{24''}$$

Rezultă că puterea mecanică totală a inimii este $\mathscr{P} \cong 1,3$ W. Această valoare este foarte mică. Ceea ce impresionează însă la muşchiul cardiac este cantitatea enormă a lucrului mecanic efectuat fără oprire timp de o viaţă.

Scanned with OKEN Scanner

În timpul exerciţiilor fizice intense D creşte de aproximativ 4 ori, iar presiunile medii cresc de cca 1,5 ori (cresc cu 50%), ceea ce face ca puterea mecanică a inimii să fie de 6 ori mai mare, decît în stare de repaus.

INTEGRALA TENSIUNE-TIMP (LUCRUL FIZIOLOGIC)

Definiţia fizică (20) a lucrului mecanic ne arată că dacă o presiune nu deplasează un volum de sînge, nu se efectuează lucru mecanic. Totuşi muşchii consumă energie pur şi simplu pentru a dezvolta o tensiune în ei fără a-şi modifica geometria (contracţii izometrice). În contracţiile izometrice, muşchii consumă o energie, L_i, proporţională cu tensiunea, T şi cu timpul cît durează contracţia :

$$L_i = \alpha \int T \, dt \tag{25}$$

unde α = constantă dimensională.
Formula (25) reprezintă integrala tensiune-timp.

Lucrul total (mecanic şi fiziologic) al inimii este dat de expresia :

$$L = \int P_v dV + \alpha \int T \, dt \tag{26}$$

Problema care se pune este aceea de a compara valorile celor doi termeni ai formulei (26). Aceasta se va face mai jos.

RANDAMENTUL MECANIC AL INIMII

Prin definiţie, randamentul mecanic al inimii este dat de expresia :

$$\eta = \frac{L_{util}}{L_{consumat}} = \frac{\int P_v dV}{\int P_v dV + \alpha \int T \, dt} \tag{27}$$

Integrala tensiune-timp se poate calcula din consumul de oxigen între artera coronară şi venele coronare şi din debitul coronarian.

Rezultatele calculelor par surprinzătoare : randamentul mecanic al inimii este de abia 3% ! El creşte cînd travaliul exterior creşte, dar nu depăşeşte niciodată (10—14)%. Aceasta înseamnă că lucrul mecanic, L_m, al inimii este foarte mic în comparaţie cu energia, L_i, necesară pentru menţinerea integrităţii sale structurale şi funcţionale. Această concluzie reiese analizînd formula (27) în care numitorul trebuie să fie foarte mare pentru ca η să fie foarte mic.

Contribuţia mică a lucrului mecanic la numitorul randamentului, explică de ce acesta creşte cînd travaliul exterior creşte (în timpul exerciţiilor fizice). De exemplu, dacă L_m se dublează, în expresia (27), se dublează numărătorul, în timp ce numitorul creşte foarte puţin.

Scanned with OKEN Scanner

5.8. ASPECTE BIOFIZICE ALE PATOLOGIEI CIRCULAȚIEI SÎNGELUI

Datorită spaţiului limitat vor fi prezentate pe scurt numai două aspecte ale patologiei circulaţiei sanguine.

MODIFICĂRI ANORMALE ALE HEMATOCRITULUI

Se poate presupune că fiecare eritrocit ar putea fi închis într-o cutie prismatică hexagonală. Aceste cutii ar putea fi aşezate una lîngă alta ca într-un fagure de albine pentru a forma un strat (fig. 13), iar mai multe straturi s-ar putea suprapune unul peste altul. Luînd ca dimensiuni standard pentru eritrocit valorile : 8,5 μm pentru diametrul mare (lungime) şi 2,4 μm pentru grosime, volumul unui eritrocit este de 87 μm^3, iar volumul fiecărei cutii este egal cu 150 μm^3. În această dispoziţie a globulelor roşii, hematocritul este egal cu $(87 \times 100)/150 \cong 58\%$. Rezultă că un hematocrit superior acestei valori implică deformaţii mecanice ale globulelor roşii, chiar pentru sîngele din repaus şi cu atît mai mult pentru sîngele în mişcare.

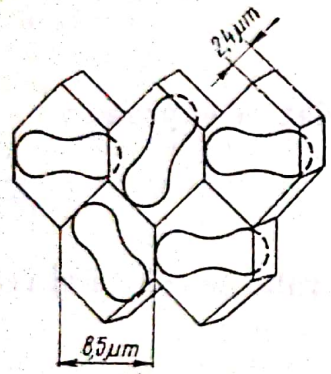


Fig. 13 Îngrămădirea cea mai densă a eritrocitelor, fără ca acestea să sufere deformaţii mecanice. Această îngrămădire corespunde unui hematocrit de 58%.

În boala numită poliglobulie adevărată se înregistrează un hematocrit de 70% (!) şi sîngele nu mai poate fi considerat ca un fluid. În astfel de cazuri globulele nu pot avea forma geometrică normală şi e de aşteptat să apară obstrucţii ale vaselor mai mici, ceea ce duce la oprirea locală a debitului sanguin. În acelaşi timp, aşa cum s-a mai arătat, vîscozitatea sîngelui creşte aproape exponenţial cu hematocritul (fig. 10), ceea ce duce la creşterea rezistenţei întîmpinată de sînge (vezi formula (8)) şi la scăderea debitului sanguin (vezi formula (7)).

Se ştie că vîscozitatea creşte intens cu scăderea temperaturii, fapt considerat ca un factor important în creşterea RPT şi în scăderea debitului sanguin din extremităţile corpului expuse la frig (cazul degerăturilor).

MODIFICĂRI ALE DIMENSIUNILOR INIMII

Încă din anul 1892 W o o d s a demonstrat că legea lui L a p l a c e (13) se aplică şi în cazul inimii. El a arătat că presiunea intraventriculară, ΔP, depinde nu numai de tensiunea, T, dezvoltată prin contracţia muşchiului ventricular ci şi de mărimea şi forma inimii (adică de razele principale de curbură R_1 şi R_2 din diferite puncte de pe suprafaţa inimii). Curbura totală, $1/R_1 + 1/R_2$, este mult mai mare în vîrful inimii decît la nivelul părţii relativ plate a inimii (mijlocul distanţei dintre vîrful şi baza inimii). Conform legii lui L a p l a c e (13), tensiunea va fi mai mare în partea plată a inimii. Datorită acestui fapt peretele inimii este mult mai gros în regiunea plată a inimii.

Scanned with OKEN Scanner

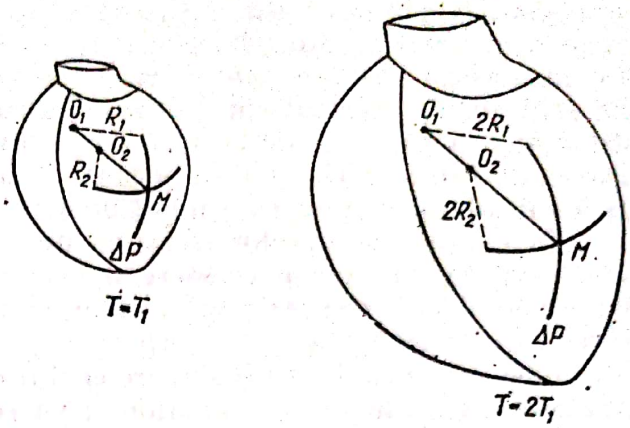


Fig. 14 Consecinţele dilatării inimii, în cazul diferitelor maladii cardiovasculare, aşa cum sînt ele prevăzute de legea lui Laplace.

Se observă că, pentru a se obţine aceeaşi presiune, ΔP, tensiunea în peretele inimii, creşte de două ori, în cazul cordului dilatat de două ori.

Aşa cum s-a arătat, sarcina inimii (care determină cerinţele sale de oxigen) depinde în cea mai mare măsură de tensiunea care trebuie să fie dezvoltată în muşchiul cardiac şi de durata menţinerii acestei tensiuni şi foarte puţin de travaliul mecanic extern.

Dacă inima este dilatată, ca în cazul insuficienţei cardiace, muşchiul cardiac se găseşte, din punct de vedere mecanic, în condiţii grele. Astfel, că dimensiunile inimii sînt de 2 ori mai mari, razele de curbură vor fi, în mod corespunzător de 2 ori mai mari şi, conform legii lui L a p l a c e (13), tensiunea dezvoltată în pereţii ventriculari va fi de 2 ori mai mare (pentru a se realiza aceeaşi presiune sistolică) (fig. 14).

Astfel, orice creştere a dimensiunilor inimii măreşte sarcina sa. În mod similar, creşterea ritmului cardiac determină creşterea integralei tensiune—timp (termenul al doilea din formula (26) a muşchiului cardiac), deoarece durata fiecărei contracţii nu se micşorează în mod corespunzător, accelerarea făcîndu-se în detrimentul diastolei.

Prin urmare, legea lui L a p l a c e este foarte importantă în tratamentul cardiac, deoarece ea prevede că surescitarea, care măreşte ritmul cardiac şi presiunea sanguină poate solicita inima mai mult decît exerciţiile uşoare.

5.9. EFECTELE ACCELERAŢIEI ŞI IMPONDERABILITĂŢII ASUPRA CIRCULAŢIEI SÎNGELUI

In cele ce urmează se va analiza modul în care presiunea hidrostatică $\rho g h_k$ se aplică la studiul sistemului cardiovascular.

După cum rezultă din formula (11) în expresia presiunii hidrostatice intră factorii acceleraţie gravitaţională, g şi diferenţă de nivel h_k. Modificarea acestora duce la schimbarea presiunii hidrostatice şi, implicit, la modificarea presiunii totale a sîngelui.

Scanned with OKEN Scanner

Cînd corpul omenesc se află în poziţie orizontală presiunile medii arteriale din creier şi din picioare sînt aproximativ egale cu 95 mm Hg, h_k avînd aceeaşi valoare pentru creier şi pentru picioare în această poziţie. În schimb, în ortostatism factorul hidrostatic reduce presiunea arterială din creier la valoarea de 50 mm Hg şi o măreşte pe cea din picioare la valoarea de 180 mm Hg. Există astfel, în ortostatism, o presiune intravasculară considerabilă pentru a menţine arterele creierului deschise.

În cursul manevrelor aviatice de acrobaţie aeriană, cînd în timpul unui looping are loc o creştere a acceleraţiei datorită forţei centrifuge, valoarea lui g din expresia $\rho g\, h_k$, se măreşte de $3 \div 4$ ori. În acest caz, acceleraţia este îndreptată de la cap spre picioare (acceleraţie „negativă") şi presiunea sistolică de la nivelul creierului scade la valoarea de —12 mm Hg*. Arterele creierului se vor închide şi va rezulta o ischemie cerebrală, care duce la pierderea vederii (vălul negru ocular) şi la pierderea conştiinţei.

Testîndu-se toleranţa piloţilor tineri, cu o bună condiţie fizică, la acţiunea acceleraţiilor „negative" s-a constatat că aceştia nu pot suporta $(3 \div 4)\, g$ mai mult de 20 s fără să apară vălul negru ocular. Apariţia vălului negru ocular poate fi împiedicată cu ajutorul combinezoanelor (costumelor) anti-g. Se poate evita vălul negru ocular, aşezînd corpul în aşa fel încît forţa centrifugă să acţioneze transversal pe corp, aşa cum se procedează cu ocazia lansării unei rachete cosmice cu om la bord.

În cazul căderii în picaj, pilotul este expus la acceleraţii „pozitive" : acceleraţia este îndreptată de la picioare spre cap. În aceste condiţii sîngele se acumulează spre creier şi se produce o congestionare a retinei, ceea ce duce la tulburarea vizuală cunoscută sub numele de văl roşu ocular (red out).

Înainte de inaugurarea zborurilor spaţiale, mulţi dintre cei angajaţi în medicina spaţială au manifestat o mare nelinişte în legătură cu efectul imponderabilităţii ($g = 0$) asupra circulaţiei sîngelui. Practica însă a demonstrat că această nelinişte a fost nefondată. De altfel, este greu de văzut cum s-ar modifica circulaţia sîngelui în stare de imponderabilitate faţă de cazurile cînd individul se află în poziţia orizontală (cînd factorul h_k nu mai contează) sau sub apă în orice poziţie (ca în cazul unui plonjeur). În plus, factorii de inerţie reprezentaţi în ecuaţia (10) prin $\frac{1}{2}\rho v_k^2$ nu sînt de loc afectaţi de imponderabilitate.

Totuşi, anumite tulburări, pe care nu le putem prezenta aici, apar în starea de imponderabilitate, dar ele sînt compensate, în mare parte, de către reflexele de reglare cardiovasculară.

★

O reprezentare realistă a modului de curgere a sîngelui, lichid vîscos, nenewtonian, pune în evidenţă varietatea şi complexitatea fenomenelor care survin în vasele elastice de diferite structuri şi calibre. Această reprezentare este foarte diferită de tabloul pe care-l realizează curgerea unui lichid newtonian prin conducte rigide. Totuşi, legile reale de curgere a sîngelui, cel puţin în limitele de viteză ale debitului fiziologic, sînt foarte

* 12 mm Hg sub presiunea atmosferică.

asemănătoare cu legile simple ale lichidelor ideale (de exemplu, legea lui Poiseuille), pentru ca noi să fim autorizaţi să le aplicăm, cu anumite precauţii, circulaţiei sanguine.

BIBLIOGRAFIE

Burton, A. C. *Physiologie et Biophysique de la Circulation.* Masson & Cie, Paris, 1968, 1—107.

Burton, A. C. În : *Fiziologie medicală şi biofizică.* Edit. medicală, Bucureşti, 1963, 833—862.

Copley, A. L. *Proceedings of the Fourth International Congress on Rheology.* Part IV (Symposium on Biorheology) Interscience Publishers. London, Sydney. 1965.

Feynman, R. P. *Fizica modernă,* Vol. II. Edit. tehnică, Bucureşti, 1970, 822—861.

Grémy, F. Pagèt, J. — C. *Éléments de Biophystque.* Éditions Medicales. Flammarion, Paris, 1966, Tome I, 377—383. Tome II. 669—706.

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 6.

REGLAJ ȘI CONTROL CELULAR

6.1. UTILIZAREA INFORMAȚIEI GENETICE ÎN BIOSINTEZA PROTEINELOR

Prin reglaj și control celular înțelegem ansamblul activităților reglatoare ce se desfășoară la nivelul genomului celular și în interiorul întregii celule vii, activități ce au ca rezultat faptul că, din informația totală cuprinsă în ADN, numai o fracțiune bine precizată este accesibilă mecanismelor de biosinteză proteică. Vom porni de la simplu spre complex, abordînd mai întîi mecanismele de reglaj și control celular la organismele relativ simple, cum ar fi celula bacteriană, pentru ca apoi să vedem pe ce bază se desfășoară activitățile de reglaj și control celular în cazul celulei eucariote, cu nucleu bine individualizat și organizare complexă, mult superioară celulei bacteriene.

Pentru a putea intra în subiect, este mai întîi necesar să luăm în discuție problema informației genetice și a modului în care ea devine accesibilă pentru biosinteza proteică.

Informația genetică este alcătuită din mesaje scrise în alfabetul de 4 litere al ADN : A C G T, simbolurile bazelor azotate din compoziția ADN. Această informație este necesară în biosinteza proteinelor și trebuie tradusă în limbajul proteinelor, bazat pe un alfabet de 20 de litere, reprezentînd simbolurile amino-acizilor care intră în compoziția lor chimică. Pentru ca traducerea să fie posibilă, este absolut necesară prezența unui cod, termen generic ce desemnează un dicționar de cuvinte de cod (codoni). Un cuvînt de cod din limbajul acizilor nucleici corespunde unei litere din limbajul proteinelor. Condiția numerică ce asigură corespondența dintre cele două alfabete și reflectă capacitatea de acoperire a codificării a 20 de litere prin combinații de 4 litere este următoarea :

$$N_n = 20 \tag{1}$$

unde :

$$N_n = 4^n \text{ pentru } n = 1, 2, 3, \ldots$$

N_n reprezintă numărul de cuvinte de cod ce se pot scrie prin combinații de litere din primul alfabet, iar n numărul de litere din primul alfabet per cuvînt de cod ; dînd valori lui n, vom vedea care dintre valori asigură codificarea în baza condiției de corespondență (1) :

$\begin{cases} N_1 = 4 \text{ (insuficient)} \\ n = 1 \end{cases}$; $\begin{cases} N_2 = 16 \text{ (insuficient)} \\ n = 2 \end{cases}$; $\begin{cases} N_3 = 64 \text{ (suficient)} \\ n = 3 \end{cases}$ deci $n = 3$.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru cuvinte de cod triplete, condiţia (1) este satisfăcută, existînd şi un surplus de 44 de cuvinte de cod, ceea ce facilitează codificarea şi dă caracterul de degenerescenţă al codului triplet. În codul triplet degenerat, mai multe cuvinte de cod din limbajul ADN corespund unei litere din limbajul proteinelor.

Transferul linear de informaţie genetică de la locul de depozitare şi pînă la mecanismul capabil s-o utilizeze pentru sinteza proteică, este asigurat prin intermediul ARN_m (mesager), care poartă o copie a informaţiei iniţiale. Transferul se face tot prin mesaje scrise într-un alfabet de 4 litere, caracteristic ARN_m, cu o singură literă schimbată faţă de limbajul ADN, în loc de T, U. Această schimbare este dictată de considerente de compoziţie chimică a acizilor nucleici, dar între literele schimbate există o corespondenţă biunivocă şi cele două alfabete pot fi considerate identice. În tabelul I este prezentat codul genetic. El a fost complet descifrat şi s-a

I	II				III
	U	C	A	G	
U	UUU Phe UUC UUA Leu UUG	UCU UCC Ser UCA UCG	UAU Tyr UAC UAA STOP UAG STOP	UGU Cys UGC UGA STOP UGG Trp	U C A G
C	CUU CUC CUA Leu CUG	CCU CCC Pro CCA CCG	CAU His CAC CAA Gln CAG	CGU CGC Arg CGA CGG	U C A G
A	AUU AUC Ile AUA AUG Met	ACU ACC Thr ACA ACG	AAU Asn AAC AAA Lys AAG	AGU Ser AGC AGA Arg AGG	U C A G
G	GUU GUC Val GUA GUG Val Met-START	GCU GCC Ala GCA GCG	GAU Asp GAC GAA Glu GAG	GGU GGC Gly GGA GGG	U C A G

Tabelul 1. Codul genetic (dicţionarul de cuvinte de cod pentru traducerea mesajelor genetice).

Din tabel reiese că pentru aproape fiecare amino-acid, primele două litere ale codonilor care îi corespund sînt aceleaşi, iar cea de a treia este întîmplătoare. Degenerescenţa codului genetic afectează deci în principal cea de a treia literă a cuvîntului de cod. Se observă de asemenea existenţa codonilor specifici de pornire (START) şi de oprire (STOP) a sintezei de proteină.

Scanned with OKEN Scanner

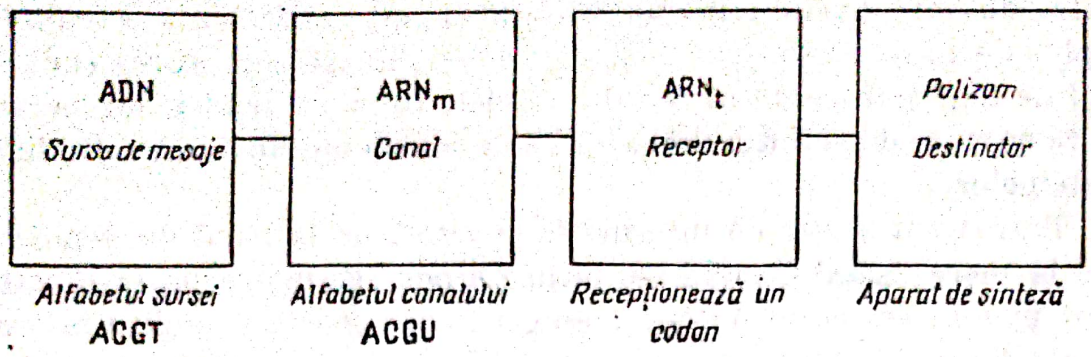


Fig. 1 Calea de transmisie a informației genetice.

demonstrat că valabilitatea sa este universală pentru sistemele biologice. Elementul receptor în această cale de transmisie a informației îl constituie un alt tip de acid ribonucleic, ARN$_t$ (transport), caracterizat de o polarizare funcțională, deoarece are capacitatea de a recunoaște simultan un cuvînt de cod și de a reacționa specific cu un anumit aminoacid. Destinatarul mesajului genetic este aparatul de sinteză proteică al celulei.

Se poate deci considera că această cale de transmisie a informației are aspectul clasic al unei scheme generale de transmisie a informației, reprezentată în figura 1.

Cantitatea de informație cuprinsă în mesajele transmise poate să scadă datorită existenței zgomotelor pe calea de transmisie. Alterarea conținutului mesajului genetic și consecințele ei vor fi discutate ulterior.

Printre marile descoperiri ale biologiei moleculare se numără și elucidarea modului în care au loc procesele reglatoare de la nivelul genomului bacterian. Pentru ca o anumită enzimă (moleculă proteică cu funcție specializată în cadrul metabolismului) să fie sintetizată de către o bacterie este necesară prezența unei substanțe inductoare care să declanșeze biosinteza. Ea poate fi substratul enzimei, o substanță înrudită cu substratul sau chiar un metabolit intermediar în calea metabolică în care intervine enzima. Fenomenul a fost numit *inducție enzimatică*. Este de asemenea prezent și fenomenul invers, numit *represie enzimatică*, în care un metabolit — în general produsul final al căii metabolice în care intervine enzima — poate opri sinteza proteică. Ansamblul acestor fenomene este cunoscut sub numele de *adaptare enzimatică*. Problema care se punea era următoarea : aceste fenomene reflectă sau nu existența unui mecanism unic de reglaj care controlează genomul bacterian. Răspunsul a fost dat de către Jacob și Monod (1) ; pe baza studiului sistemului de sinteză al lactazei la Escherichia coli ei au putut răspunde afirmativ, arătînd că există un mecanism

Scanned with OKEN Scanner

de reglaj genetic bacterian şi au putut stabili anumite detalii de organizare ale acestuia.

Era necesar, în primul rînd, să se elucideze care din factori, inductorul sau represorul, interacţionează direct cu genomul bacterian, reprezentînd factorul activ în reglaj. Experimental, autorii menţionaţi au putut selecţiona anumite mutante, numite mutante constitutive, care sintetizează enzima (lactaza) în cantitate mare chiar în lipsa inductorului. Mutaţia constitutivă afectează deci represia enzimatică, ceea ce arată că factorul activ în reglaj este represorul. Mutaţia constitutivă poate afecta mai multe enzime ce acţionează în acelaşi lanţ metabolic şi aceasta indică faptul că represorul poate coordona simultan sinteza mai multor enzime. Jacob şi Monod au tras concluzia că mutaţia constitutivă reflectă dereglarea activităţii unei regiuni a genomului bacterian responsabilă de sinteza represorului, denumind gena respectivă *genă reglatoare*. Pe de altă parte, sinteza unui şir de enzime cu activitate metabolică coordonată poate fi total oprită, fără a fi afectate genele de structură (genele ce conţin informaţia pentru sinteza enzimelor) sau gena reglatoare. În acest caz este afectat un alt segment specializat de reglaj al genomului, responsabil de declanşarea biosintezei, denumit de Jacob şi Monod *gena operatoare*. În completarea acestui model de reglaj genetic, autorii consideră că represorul ar putea fi o proteină care să prezinte proprietatea de *alosterie*, adică proprietatea de a-şi modifica structura spaţială în momentul combinării cu o moleculă cu rol de semnal (inductorul). Această proteină alosterică ar trebui să posede două conformaţii spaţiale distincte : una care să-i permită legarea şi blocarea genei operatoare în lipsă de inductor şi a doua, care apare după combinarea cu inductorul, în care nu mai poate realiza blocarea genei operatoare. În ultimii ani cercetările experimentale au confirmat în mare parte aceste ipoteze legate de structura represorului. În figura 2 şi 3 este reprezentat sistemul de reglaj genetic bacterian, cu cele două situaţii : represia şi inducţia. Acest model se bazează deci pe exis-

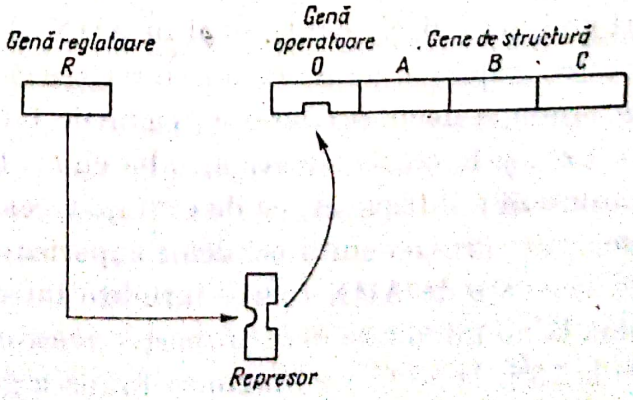


Fig. 2 Sistemul de reglaj genetic la bacterii.

În absenţa inductorului, represorul sintetizat de gena reglatoare se combină cu gena operatoare, împiedicînd declanşarea copierii în molecule de ARN_m a informaţiei cuprinse în genele structurale (operonul) care codifică enzimele unui lanţ metabolic.

Scanned with OKEN Scanner

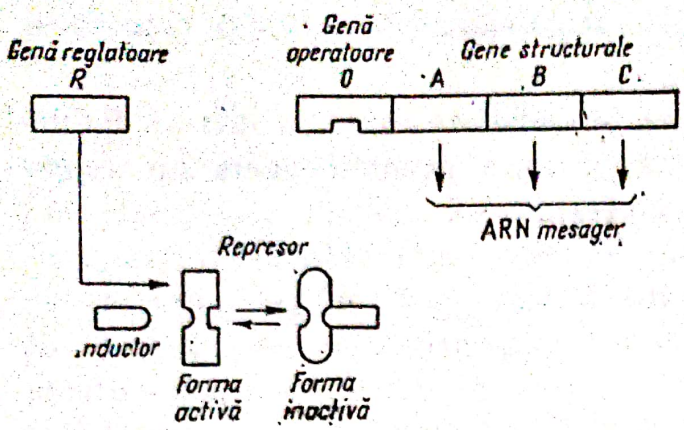


Fig. 3 Sistemul de reglaj genetic la bacterii.

Dacă există molecule de inductor acestea se combină cu represorul ducînd la modificarea structurii spațiale a acestuia în așa fel încît el nu mai poate bloca activitatea genei operatoare și deci începerea transcrierii informației cuprinse în operonul respectiv.

tența în genomul bacterian a unor unități reglabile, puse sub controlul unei gene operatoare, la rîndul ei dirijată de o genă reglatoare. De la publicarea lui, modelul a fost verificat în repetate rînduri, dovedindu-și valabilitatea pentru organisme relativ simple cum sînt bacteriile.

În ultimii ani s-a pus tot mai mult problema modului în care ar putea fi constituit sistemul de reglaj genetic caracteristic celulelor ce aparțin organismelor mai evoluate, a celulelor cu nucleu și citoplasmă, numite și celule eucariote. Aceste celule se găsesc în general într-o stare diferențiată. Starea diferențiată a celulei superioare este atinsă prin modularea activității de transcriere a mesajelor genetice în alfabetul ARN_m, ceea ce are drept consecință sinteza unui număr limitat de mesaje ARN_m în scopul final al sintezei proteice. Această modulare permite selecționarea și utilizarea unei combinații informaționale ducînd la sinteza de proteine specifice unei anumite stări finale de activitate celulară, ca de exemplu: mioglobina pentru celula musculară, anticorpii pentru celulele aparținînd sistemului imunitar, hemoglobina pentru eritrocite. Genomul celulelor superioare prezintă anumite particularități care sînt cu mare probabilitate legate de activitățile de reglaj care au loc la acest nivel, particularități ce îl deosebesc de genomul simplu organizat al bacteriilor: (1) Conținutul în ADN al nucleului unei celule superioare este de aproximativ 1 000 de ori mai mare decît conținutul în ADN al unei celule bacteriene. Cu toate acestea, celula superioară nu sintetizează de 1 000 de ori mai multe tipuri de proteine decît o bacterie; ciclurile biosintetice prezente la bacterii se regăsesc și la celula superioară, ba chiar, la aceasta din urmă unele căi de biosinteză au dispărut, ca de exemplu cele pentru biosinteza aminoacizilor esențiali. (2) Genomul celulelor superioare conține un număr foarte mare de secvențe de ADN foarte înrudite între ele, care se repetă de la 1 000 pînă la un milion de ori; proporția acestor secvențe repetate poate ajunge de la 15 % la 80 % din lungimea totală a genomului. (3) O anumită stare

Scanned with OKEN Scanner

de activitate celulară (sau diferenţiere) determină intrarea în activitate a unui număr foarte mare de gene de structură. La bacterii aceste gene sînt situate unele lîngă altele, formînd un *operon*. La celulele superioare aceste gene înrudite din punct de vedere funcţional sînt împrăştiate în întreg genomul. De exemplu, genele structurale pentru lanţurile alfa şi beta ale hemoglobinei umane sînt situate pe doi cromozomi diferiţi. (4) În nucleul celulei eucariote este sintetizată o cantitate mare de ARN heterogen şi instabil care nu este tradus în molecule proteice şi nu este transportat în citoplasmă. (5) La bacterii, genomul este în orice moment liber pentru transcriere. În nucleul celulei superioare ADN-ul este asociat cu mai multe tipuri de proteine bazice şi acide, formînd un complex cunoscut sub numele de cromatină. S-a arătat experimental că aceste proteine joacă un rol de prim ordin în procesul de selecţie al mesajelor genetice care sînt transcrise.

Pe baza acestor particularităţi ale genomului eucariotelor, B r i t t e n şi D a v i d s o n (2) au elaborat un model de reglaj genetic capabil să descrie complexitatea activităţilor reglatorii de la nivelul celulelor superioare, cel puţin pînă la un anumit punct. Pentru ca diferenţierea celulară să fie posibilă, mecanismul de reglaj trebuie să fie astfel alcătuit, încît un singur semnal ajuns la nivelul genomului să poată activa sau inactiva un număr foarte mare de gene împrăştiate în tot genomul. Autorii modelului consideră că o anumită stare de activitate celulară depinde de adevărate *baterii de gene* şi nu de gene izolate sau grupate, într-o secţiune specializată din genom. O anumită genă structurală, numită *genă producătoare*, va putea face parte din mai multe asemenea baterii diferite şi de fiecare dată funcţia sa va fi dependentă de contextul în care este încadrată; gena producătoare este inactivată datorită asocierii ADN-ului cu proteinele bazice din nucleu, numite histone, care stabilizînd structura ADN joacă astfel un rol de represori nespecifici. Activitatea genelor producătoare este dependentă de anumite gene numite *gene receptoare*, fiind declanşată la interacţia genelor receptoare cu molecule de ARN cu secvenţă complementară denumite *ARN activatori*. Moleculele de ARN activatori provin din transcrierea unor secvenţe de ADN care formează *gene integratoare*. La nivelul genelor integratoare are loc o primă transmisie a semnalelor receptate din celulă şi din exteriorul ei. Semnalele respective pot fi molecule de control intracelulare sau molecule cu rol în relaţiile intercelulare, cum ar fi de exemplu hormonii. Pentru ca sinteza de ARN activator să fie declanşată, moleculele semnal reacţionează cu secvenţe specifice de ADN, capabile să „capteze" semnalul pe baza unei interacţii la care pot participa şi molecule proteice din alcătuirea cromatinei. Ansamblul format din ADN şi structura proteică specifică, în stare să simtă semnale existente în mediu, este denumit *genă sensor*.

Scanned with OKEN Scanner

Principiul fundamental al acestui model de reglaj genetic constă în aceea că prevede mai multe nivele de integrare. Activitatea unui nivel (gena sensor) este capabilă să determine intrarea în activitate a unei întregi baterii de gene care reprezintă nivelul inferior de integrare. Genele receptoare care asigură transmiterea specifică a semnalului captat, prin interacţia cu ARN activator, se repetă în genom de atîtea ori cît este necesar pentru activarea tuturor genelor producătoare din baterie. Iată deci un rol pentru secvenţele repetitive de ADN demonstrate experimental şi pentru ARN care nu trece în citoplasmă, ci are rol de activare al bateriei de gene. Pe de altă parte, această repetare poate avea loc şi la nivelul genelor integratoare sau, mai complex, ar putea exista atît o repetare a genelor integratoare, cît şi o repetare (redundanţă) a genelor receptoare, ceea ce ar asigura sistemului o receptivitate şi o supleţe extraordinare, comparabile cu situaţia experimentală. În figurile 4 şi 5 sînt prezentate două variante posibile ale modelului: una cu redundanţă la nivelul genelor receptoare şi altul cu redundanţă la nivelul genelor integratoare.

În completarea performanţelor modelului, este suficient să se presupună că sensorii sînt capabili să reacţioneze cu molecule produse de anumite gene producătoare, pentru ca să devină evident că astfel s-ar realiza o anumită succesiune în timp a stărilor de activitate celulară, deci un *program de dezvoltare în etape succesive*, foarte adecvat explicării dezvoltării embrionare, de exemplu.

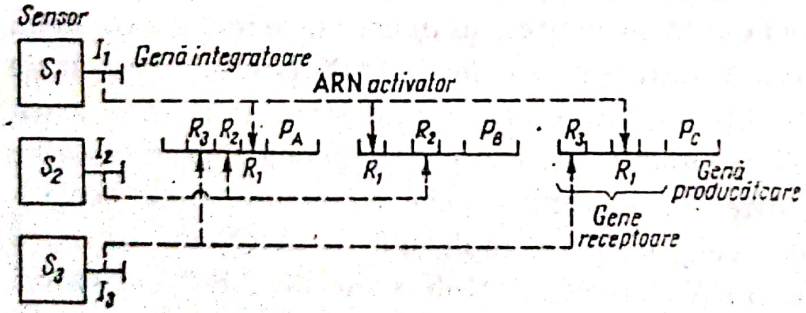


Fig. 4 Repetarea genelor receptoare. Modelul Britten-Davidson.

Un sensor declanşează sinteza unui singur tip de ARN activator, capabil să se ataşeze în mod specific de ADN-ul receptor, prezent în diferite locuri în genom şi asociat de fiecare dată cu ADN producători diferiţi.

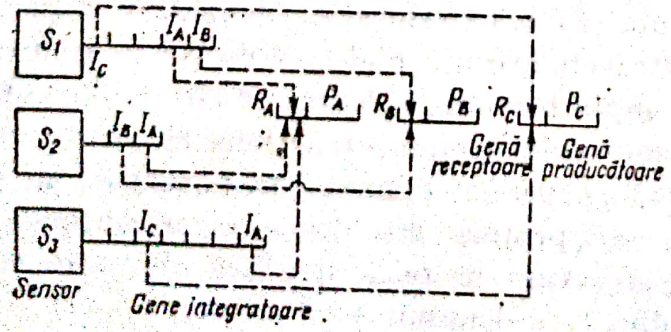


Fig. 5 Repetarea genelor integratoare. Modelul Britten-Davidson.

Un sensor declanşează sinteza mai multor tipuri de ARN activatori prin intermediul mai multor ADN integratori, care sînt asociaţi sensorului; fiecare sensor este asociat însă cu o combinaţie diferită de aceşti integratori.

Scanned with OKEN Scanner

6.2. CONSECINȚELE ALTERĂRII INFORMAȚIEI GENETICE

Am arătat la început că datorită existenței zgomotelor pe calea de transmisie, informația vehiculată poate să scadă. Alterarea mesajelor genetice are consecințe importante, care vor fi discutate în cele ce urmează.

Zgomotele prezente pe calea de transmisie a informației pot fi : substanțe chimice care afectează replicarea ADN, analogi ai bazelor azotate caracteristice ADN-ului, radiațiile. Acești factori produc modificări la nivel molecular ale materialului genetic. Sînt posibile mai multe tipuri de modificări (mutații) : (1) substituția unei baze azotate, (2) deleția unei baze azotate, (3) inserția unei baze azotate și (4) inversiunea a două baze azotate.

Aceste schimbări afectează secvența bazelor azotate dintr-un mesaj genetic, deci ordinea cuvintelor de cod din mesaj și au ca ultimă consecință modificarea structurii primare a proteinelor produse. Modificările funcționale cele mai importante se produc evident la nivelul genelor de structură, atunci cînd mutațiile sînt *nocive*, adică : (a) s-a schimbat un aminoacid care face parte din locul activ al enzimei și aceasta își pierde funcționalitatea, (b) este afectat un aminoacid important pentru structura terțiară sau cuaternară a proteinei, fundamentală pentru activitatea catalitică a enzimei sau (c) este afectat un aminoacid care joacă un rol esențial în asamblarea subunităților unei enzime (sau a unei proteine de structură), ceea ce de asemenea are consecințe drastice.

Vom aminti cîteva dintre aceste mutații nocive, pentru a vedea ce consecințe are alterarea informației genetice : 1) *Hemoglobinele anormale*. S-a demonstrat că hemoglobina provenind din sîngele unor bolnavi de anemie falciformă aveau o structură anormală. Efectuîndu-se analiza compoziției în aminoacizi a acestei hemoglobine, s-a arătat că acidul glutamic din poziția 6 de pe lanțul beta era înlocuit de valină. Astăzi se cunosc mai mult de 150 de hemoglobine anormale corespunzînd altor substituții de aminoacizi. Cînd substituția se face în apropierea hemului, fixarea oxigenului se face anormal. În alte cazuri, mutația favorizează oxidarea fierului în ion feric și fixarea oxigenului devine imposibilă. Mutația se poate produce și la locul de asociere al celor două subunități, acestea avînd în consecință o pronunțată tendință de a se disocia. (2) *Flagelina*. Flagelele lui B a c i l l u s s u b t i l i s sînt compuse dintr-un singur tip de subunități proteice, asamblate în interiorul flagelului prin forțe necovalente. Au fost descrise mutante care au flagele cu o morfologie alterată ; flagelele își pierd capacitatea de a-și exercita funcția și anume aceea de a asigura mișcarea în mediu a lui B. S u b t i l i s. La analiza compoziției în aminoacizi a

Scanned with OKEN Scanner

flagelinei mutantelor în comparaţie cu a tipului normal (3), s-a arătat că mutaţia respectivă s-a produs prin înlocuirea *unui singur aminoacid* din structura normală.

BIBLIOGRAFIE

Jacob, F. and Monod, J., Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins, J. Mol. Biol., *3*, 318, 1961.

Britten, R. J. and Davidson, E. H., Gene regulation for higher cells. A theory, Science, *165*, 349, 1969.

Martinez, R. J. et al., A single amino-acid substitution responsable for altered flagellar morphology, J. Mol. Biol., *34*, 559, 1968.

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 7.

TEORIA RECEPTORILOR MEDICAMENTOȘI

Actualmente se admite că una din posibilităţile de acţiune a medicamentelor la nivel celular se realizează prin intermediul unor structuri specifice denumite convenţional „receptori". Aceste structuri sau sisteme biochimice specifice sînt localizate la suprafaţa sau în interiorul celulelor, la nivelul cărora se fixează reversibil sau ireversibil molecula de medicament, producînd sau împiedicînd efecte caracteristice. După cum afirmă A r i ë n s, utilizarea unor termeni ca : receptor, loc activ, loc alosteric etc, se face cu scopul de a putea aborda acţiunea medicamentului la nivel molecular. În viitor va trebui să înlocuim aceşti termeni prin caracterul chimic propriu-zis al entităţii moleculare respective. În literatura de specialitate s-a presupus şi demonstrat existenţa mai multor tipuri de receptori, evidenţiindu-se de multe ori chiar o specificitate destul de înaintată pentru un agonist.

Definiţie : Numim receptor o structură biochimică specifică localizată la suprafaţa (sau în interiorul) celulelor la nivelul căreia se fixează molecula de medicament producînd (sau împiedicînd) efecte caracteristice.

Noţiunea de „receptor biochimic" a fost introdusă de E h r l i c h (1898), însă prima abordare cantitativă a interacţiunii medicament-receptor a fost descrisă de C l a r k (1933) şi G a d d u m (1937), care au obţinut o ecuaţie similară izotermei de adsorbţie L a n g m u i r (1918). Strîngerea unui vast material experimental a necesitat fundamentarea unei teorii la dezvoltarea căreia au adus contribuţii importante S t e p h e n s o n (1956), A r i ë n s (1954, 1960, 1964), S i m o n i s şi V a n R o s s u m (1960, 1964), P a t o n (1961), F u r c h g o t t, M a c k a y, B e l l e a u ş.a.

3. Ca în orice teorie, pentru abordarea cantitativă a mărimilor ce intervin în cursul interacţiunii medicament-receptor, se fac o serie de ipoteze simplificatoare dintre care enumerăm cîteva mai semnificative :

a) efectul depinde direct sau indirect de proporţia receptorilor ocupaţi ;

b) ocuparea receptorilor urmează legea acţiunii maselor ;

c) orice receptor este la fel de uşor accesibil pentru moleculele de medicament.

Scanned with OKEN Scanner

7.1. TEORIA „OCUPĂRII" ȘI TEORIA „VITEZEI"

Studiul interacțiunii medicament-receptor se concretizează cel mai adesea prin stabilirea unor dependențe de tip doză-efect și timp-efect. O moleculă de medicament, A, interacționează cu un receptor R conform :

$$R + A \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} RA, \quad k_2/k_1 = K_A \text{ (constanta de disociere)} \tag{1}$$

Variația în timp a concentrației receptorilor ocupați este descrisă de :

$$\mathrm{d}[RA]/\mathrm{d}t = k_1[R] \cdot [A] - k_2[RA] \tag{2}$$

Notînd proporția receptorilor ocupați de agonistul A cu y_A :

$$y_A = [RA]/[R_t], \quad \text{unde} \quad [R_t] = [R] + [RA] \tag{3}$$

$[R_t]$ reprezintă „concentrația totală a receptorilor". Ecuația (2) va deveni :

$$\mathrm{d}y_A/\mathrm{d}t = k_1 (1 - y_A) [A] - k_2 y_A \tag{4}$$

3. La echilibru $\mathrm{d}y_A/\mathrm{d}t = 0$ și viteza de asociere medicament-receptor este egală cu viteza de disociere a complexului RA, deci :

$$v_A = k_1 (1 - y_A)[A] = k_2 y_A \tag{5}$$

4. Se conturează două teorii mai importante privind evaluarea efectului medicamentului :

a) teoria „ocupării" dezvoltată de Ariëns, van Rossum, Simonis ș.a., în care se consideră efectul E proporțional cu proporția y_A a receptorilor ocupați :

$$E = \alpha\, y_A, \quad \alpha \text{ se numește activitate intrinsecă} \tag{6a}$$

b) teoria „vitezei" de ocupare a receptorilor, dezvoltată de Paton, în care efectul E se consideră proporțional cu viteza v de asociere medicament-receptor :

$$E = \varphi v_A = \varphi k_2 y_A, \quad \varphi \text{ este un coeficient de proporționalitate.} \tag{6b}$$

Din relațiile (6a) și (6b) se observă că ambele conțin y_A multiplicat cu cîte o constantă dependentă de natura agonistului. Evident, în cazul acțiunii altei substanțe, B, pe receptorul considerat pînă acum a interacționa

Scanned with OKEN Scanner

doar cu A, va rezulta un efect diferit chiar dacă proporţia receptorilor ocupaţi $y_B = y_A$, lucru ilustrat în teoria ocupării de dependenţa activităţii intrinsece de natura agonistului, dependenţă căreia nu i se atribuie o legătură cu vitezele de reacţie ci cu structura chimică şi spaţială a zonei active a medicamentului. În teoria vitezei, acţiunea diferită a substanţelor pe acelaşi tip de receptori este pusă pe seama valorilor diferite ale constantelor vitezelor de reacţie. Cum în (6b) apare k_2, rezultă că substanţele ce dau, cu receptorii, complecşi relativ stabili au o acţiune slabă (valoarea efectului pentru o anumită proporţie a receptorilor ocupaţi) comparativ cu substanţele ale căror complecşi RA disociază rapid.

Deci : În teoria ocupării se consideră efectul proporţional cu proporţia receptorilor ocupaţi, iar în teoria vitezei efectul este proporţional cu viteza de asociere medicament-receptor.

7.2. CURBE DOZĂ-EFECT

ECUAŢIA FUNDAMENTALĂ

Înlocuind în (6a) valoarea lui yA din (4) în care se consideră situaţia de echilibru ($dy_A/dt = 0$), se obţine :

$$E = \alpha[A]/(K_A + [A]) \qquad (7)$$

Pentru a putea face o comparaţie a efectelor diferitelor substanţe ce acţionează pe acelaşi tip de receptori, apare necesar să alegem o substanţă pentru care să luăm activitatea intrinsecă drept unitate. În acest caz α din relaţia (7) va avea sensul unei activităţi intrinseci relative, deci şi efectul măsurat este tot un efect relativ şi anume valoarea comparată cu efectul maxim obţinut cu substanţa de referinţă (pentru care $\alpha = 1$) ; vom nota acest efect relativ cu E/E_m, deci (7) devine

$$E/E_m = \alpha\,[A]/(K_A + [A]) \qquad (7')$$

Din ecuaţia (7′) se pot defini două mărimi caracteristice curbelor doză-efect :

a) răspunsul maxim se obţine cînd $[A] \to \infty$; deci $E_{mA}/E_m = \alpha$, unde E_{mA} este răspunsul maxim dat de agonistul A. Apare acum şi mai evident faptul că aici este o activitate intrinsecă relativă.

b) doza eficace 50 % (DE_{50}) reprezintă doza necesară pentru a obţine un efect egal cu jumătate din efectul maxim relativ deci :

$$\alpha/2 = \alpha\,DE_{50}/(K_A + DE_{50}) \text{ de unde } DE_{50} = K_A,$$

Scanned with OKEN Scanner

cu alte cuvinte doza eficace 50% este egală cu constanta de disociere a complexului medicament-receptor.

În teoria vitezei se obține o ecuație similară cu (7'). Într-adevăr, notînd în (6b) produsul $\varphi k_2 = \alpha$, (6b) se reduce la (6a).

TRANSFORMĂRI LINEARE

Datorită variabilității biologice și erorilor experimentale curba teoretică nu se înscrie perfect peste o curbă experimentală; în plus, pentru trasarea curbei teoretice sînt necesare valorile lui K_A și E_m. Determinarea acestora este dificilă, practic imposibilă utilizînd direct reprezentarea clasică (7'), din care cauză o serie de cercetători au propus utilizarea unor transformări lineare ale ecuației (7') ce permit determinarea grafică a constantelor amintite. Dintre transformările propuse ne vom opri asupra transformării Lineweaver-Burk (1932) și Dowd-Riggs (1934).

Transformarea L—B, aduce (7') în forma:

$$1/E = 1/E_m + (K_A/E_m) \cdot (1/[A]) \tag{8a}$$

Transpunînd datele experimentale în sistemul de coordonate $1/E = f(1/[A])$ și trasînd cea mai bună dreaptă printre punctele corespunzătoare datelor experimentale, se pot calcula K_A și E_m din panta dreptei ($m_{LB} = K_A/E_m$) și ordonata la origine ($n_{LB} = 1/E_m$).

Transformarea $D—R$ utilizează ecuația:

$$E = E_m - K_A \cdot (E/A) \tag{8b}$$

ce se transpune în sistemul de coordonate $E = f(E/A)$ și conduce de asemenea la o dreaptă din a cărei pantă și ordonată la origine se calculează K_A și E_m.

Reprezentarea LB este larg utilizată pentru determinări grafice; ea este sensibilă la abaterile sistematice ale unor date experimentale, însă prezintă unele dezavantaje: erorile experimentale obținute la valori mici ale dozelor duc la erori mari în evaluarea răspunsului maxim, ordonata la origine este chiar în vecinătatea originii sistemului de coordonate și alterează valorile găsite. Reprezentarea DR înlătură parțial aceste neajunsuri, însă este mai puțin sensibilă la depistarea nerespectării cineticii de reacție, dînd în general coeficienți de corelație mai mici decît LB pentru aceleași date experimentale. În general, se utilizează pentru calcule transformarea DR și pentru corectitudinea respectării ecuației (7') transformarea LB.

Scanned with OKEN Scanner

7.3. ACȚIUNEA ANTAGONICĂ A UNOR SUBSTANȚE

În capitolele precedente am considerat că medicamentul (agonistul) A acționează singur asupra receptorului R, producînd efectul E. În cazul acțiunii simultane a mai multor substanțe (pentru simplitate vom considera două), efectul măsurat nu mai este consecința acțiunii numai a substanței A decît dacă substanța B nu influențează în nici un fel acțiunea ei. Vom deosebi două tipuri de influențe ale substanței B : cazul în care substanța B acționează pe același tip de receptori cu A și cazul în care ea influențează efectul dat de A prin alte mecanisme.

PROCESE COMPETITIVE

Acțiunea simultană a două substanțe A și B ce concură pentru ocuparea aceluiași tip de receptor se numește proces competitiv. Abordarea teoretică pornește de la exprimarea proporțiilor receptorilor ocupați de fiecare substanță în parte, care înmulțite cu activitățile intrinseci corespunzătoare (să le notăm cu α respectiv β), permit obținerea unei ecuații mai generale decît (7′). Nu ne vom opri asupra detaliilor de calcul ci vom discuta aspectele legate de valorile relative ale activităților intrinseci :

— dacă $\alpha = \beta$ acțiunea lui B este identică cu cea dată de A

— dacă $\beta > \alpha$ efectul este crescut și procesul îl numim augmentare competitivă

— dacă $\beta < \alpha$ efectul lui A este diminuat și procesul îl numim antagonism competitiv, iar pe B îl numim antagonist. Cazul limită cînd $\beta = 0$ duce la blocarea receptorilor ocupați de B.

Din alt punct de vedere putem interpreta acțiunea lui B în funcție de stabilitatea complexului RB. În cazul în care procesul este ireversibil (duce la formarea unui complex stabil RB) antagonismul competitiv devine ireversibil iar acțiunea lui B se numește blocantă, chiar dacă $\beta \neq 0$, deoarece face indisponibilă o parte din numărul receptorilor activi sub acțiunea lui A. În cazul în care formarea lui RB este un proces reversibil, acțiunea lui B este temporară, pe perioada prezenței lui B în vecinătatea receptorilor.

PROCESE NECOMPETITIVE

Acțiunea simultană a două substanțe A și B ce influențează același efect E pe căi diferite (alte tipuri de receptori) se numește proces necompetitiv. Abordarea teoretică pornește de la simpla adunare a efectelor date de cele două substanțe interferente. În funcție de modul de influențare a efectului substanței A de către substanța B deosebim și aici procese augmentative sau antagoniste. Procesele competitive sau necompetitive pot fi ușor deosebite prin alura curbelor reprezentărilor grafice și transformărilor lineare.

Scanned with OKEN Scanner

7.4. CURBE TIMP-EFECT

O serie de cercetări experimentale urmăresc variaţia în timp a acţiunii substanţelor medicamentoase, studii concretizate prin trasarea curbelor de tip timp-efect. Dacă pentru răspunsul în condiţii de echilibru teoria „ocupării" şi teoria „vitezei" duceau la ecuaţii similare, în cazul curbelor timp-efect alura teoretică prezisă de cele două teorii este net diferită, după cum se poate vedea şi din ecuaţiile (9a) şi (9b) ilustrate în fig. 1,*a* şi 1,*b*. Am notat cu E_e răspunsul de echilibru descris de (7′):

$$E = E_e \cdot \{1 - \exp [-(k_1 [A] + k_2)t]\} \tag{9a}$$

$$E = E_e \cdot \{k_2 + k_1[A] \exp [-(k_1 [A] + k_2)t]\} \tag{9b}$$

Curba (9a) este crescătoare spre platoul de echilibru, în timp ce (9b) arată un maxim la $t = 0$ şi apoi descreşte către platoul de echilibru. Desigur, aceste curbe teoretice trebuie modificate prin introducerea unor factori de corecţie care să ţină cont de timpul de difuziune al substanţei pînă în zona receptorilor, variaţia în timp a concentraţiei substanţei datorită eliminării ei şi luarea în considerare a modului de administrare al substanţei (perfuzie, administrare intravenoasă, intramusculară, subcutanată, orală etc.).

Fiind un capitol relativ recent dezvoltat al farmacologiei moleculare, o serie de probleme nu şi-au găsit încă o rezolvare definitivă, studii intense fiind efectuate într-o serie de laboratoare specializate, atît în ţară cît şi peste hotare. Dintre preocupările actuale mai importante citãm :

— stabilirea unei clasificări a tipurilor de receptori după efectul produs şi după natura substanţelor cu care interacţionează,
— o descriere formală mai exactă a curbelor timp-efect,
— modelarea structurii chimice a receptorilor,
— găsirea de noi substanţe cu acţiune terapeutică,
— elucidarea mecanismelor intime de acţiune ale substanţelor.

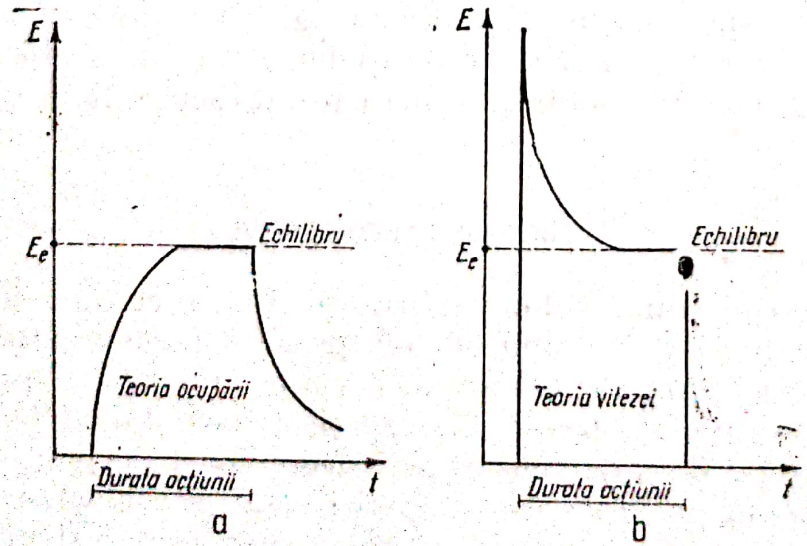


Fig. 1. Reprezentarea grafică a dependenţei efect-timp, conform cu ecuaţiile 9a şi 9b.

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 8.

IZOTOPI FRECVENT UTILIZAȚI ÎN MEDICINĂ ȘI BIOLOGIE

8.1. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Izotopii radioactivi sînt folosiți în biologie și medicină în trei direcții principale :

— în cercetarea științifică
— în diagnostic
— în tratament

Dezvoltarea acestor trei direcții în acest capitol este imposibilă, deoarece aceste probleme fac obiectul unor tratate de medicină nucleară sau medicină atomică ce se întind pe mii de pagini. În cele ce urmează ne vom limita doar la cîteva informații privind izotopii radioactivi frecvent utilizați în medicină și biologie.

8.2. IZOTOPI RADIOACTIVI

8.2.1. RADIOIZOTOPII CARBONULUI

Se cunosc 4 izotopi radioactivi artificiali ai carbonului $^{10}_{6}C$, $^{11}_{6}C$, $^{14}_{6}C$, $^{15}_{6}C^{*}$. Dintre aceștia ^{10}C și ^{15}C nu sînt folosiți în biologie, dat fiind durata lor de înjumătățire foarte scurtă (8,8 s și respectiv 2,4 s).

Radioizotopul ^{11}C, deși are perioada de înjumătățire foarte scurtă, este folosit, totuși, în experiențe de durată scurtă deoarece energia emisă la dezintegrare este mare ($E_{max} = 0{,}981$ MeV).

Reacții de preparare: $^{10}_{5}B$ (d, n) $^{11}_{6}C^{**}$.

Radioizotopul ^{14}C, datorită perioadei de înjumătățire foarte mari (5 720 ani), este cel mai utilizat în cercetarea biologică. Deși energia de dezintegrare este relativ mică (0,155 MeV), totuși el poate fi ușor detectat cu ajutorul contorilor Geiger-Müller cu fereastră subțire sau cu ajutorul contorilor cu circulație de gaz. Cu ajutorul ^{14}C se poate marca majoritatea substanțelor care intră în constituția organismelor vii : glucide, lipide, protide, hormoni, aminoacizi etc. Folosind în studii biologice astfel de substanțe marcate, avem posibilitatea să facem investigații fine asupra metabolismului lor în condiții fiziologice normale. Putem determina mecanismele intime ce stau la baza proceselor metabolice. Se poate, astfel,

---

* Specificarea izotopilor prin indicarea numărului de masă în stînga sau la simbolul elementului și a numărului de ordine în stînga jos, a fost stabilită la Congresul al XV-lea al Uniunii Internaționale pentru Chimie. Amsterdam, Septembrie 1949.

** Fiecare izotop radioactiv se poate prepara pe mai multe căi. Pentru simplificare dăm o singură cale.

Scanned with OKEN Scanner

studia biosinteza proteinelor, folosindu-se pentru aceasta aminoacizii marcaţi cu ^{14}C. Dacă o serie de astfel de aminoacizi marcaţi, cum ar fi glicina ^{14}C, alanina ^{14}C, lizina ^{14}C etc., sînt introduşi într-un mediu de cultură pe care se dezvoltă o serie de bacterii, se constată că după o perioadă de timp în proteinele de constituţie bacteriene apare izotopul ^{14}C. Determinarea cantitativă a acestuia ne furnizează informaţii asupra vitezei cu care are loc biosinteza proteinelor.

Studii experimentale pe animale cu ajutorul aminoacizilor marcaţi au arătat că viteza de reînoire a proteinelor tisulare nu este aceeaşi, ci depinde atît de specie, cît şi de specificitatea ţesutului, precum şi de starea fiziologică a animalului. $^{14}CO_2$ s-a folosit în biologie atît pentru clarificarea mecanismului fotosintezei cît şi pentru a se urmări fixarea acestuia de către celula microbiană sau animală. Exemple de acest gen se pot da foarte multe. În general, însă, se poate spune că ^{14}C este folosit în majoritatea studiilor legate de biosinteză, de metabolism, de organizare celulară etc.

Reacţia de preparare : $^{14}_{7}N$ (n, p) $^{14}_{6}C$ (ţinta este formată din NO_2NH_4) ; prepararea se face în reactor.

Se vede din cele de mai sus că izotopii carbonului se folosesc sub formă de substanţe marcate numai în cercetarea biologică. Caracteristicile fizice ale acestor izotopi îi fac improprii pentru diagnostic şi tratament.

8.2.2. RADIOIZOTOPII HIDROGENULUI

Tritiul, $^{3}_{1}H$, sau hidrogenul supragreu este singurul izotop radioactiv al hidrogenului. Datorită perioadei sale de înjumătăţire ($T_{1/2} = 12,4$ ani), precum şi radiaţiei beta emisă la dezintegrare ($E_{max} = 0,018$ MeV), acest izotop este foarte frecvent folosit în cercetarea biologică sub formă de substanţe marcate. Astfel de substanţe marcate cu tritiu permit lămurirea unor probleme cu ajutorul altor metode fizico-chimice. De exemplu marcîndu-se cu tritiu timidina — un precursor al acidului dezoxiribonucleic — s-au putut clarifica multe probleme legate de biosinteza, de metabolismul, de replicarea acidului dezoxiribonucleic. Aceste probleme sînt de o deosebită importanţă pentru biologia contemporană, deoarece o serie de date experimentale atestă faptul că acidul dezoxiribonucleic are un rol foarte important în transmiterea informaţiei genetice.

Pe de altă parte, soarta apei în organism poate fi uşor urmărită dacă se lucrează cu THO sau T_2O.

Reacţia de preparare : $^{2}_{1}D$ (d, p) $^{3}_{1}T$

8.2.3. RADIOIZOTOPII FOSFORULUI

Fosforul natural are patru izotopi radioactivi artificiali. Dintre aceştia $^{32}_{15}P$ este foarte utilizat atît în cercetarea biologică cît şi în diagnosticul şi tratamentul medical, deoarece are un timp de înjumătăţire adecvat ($T_{1/2} = 14,7$ zile) şi are o energie a radiaţiei beta convenabilă ($E_{max} = 1,708$ MeV). Ca mijloc de tratament , $^{32}_{15}P$ este folosit în special în terapia cancerului ca sursă internă în iradiere, deoarece $^{32}_{15}P$ se acumulează mai

Scanned with OKEN Scanner

mult în tumori decît în țesuturile normale. Iradierea are drept efect frînarea diviziunii celulare. Organul critic * pentru ^{32}P sînt oasele. După 6 zile de la administrarea intraperitoneală a unei soluții de $^{32}PO_4HNa_2$, ^{32}P se găsește în cea mai mare proporție fixat în schelet. (Repartiția în organism a fosforului este de tip scheletal). Odată fixat în os, ^{32}P, datorită radiației beta pe care o emite, inhibă hematopoeza. Din acest motiv el se utilizează în special în tratamentul policitemiei verra și a lucemiei mieloice cronice. ^{32}P se utilizează, de asemenea, în clinică pentru precizarea diagnosticului. Mult timp el a servit la determinarea volemiei (volumului sanguin), precum și la determinarea duratei de viață a globulului roșu. Datorită erorilor ce însoțesc aceste determinări, astăzi în loc de ^{32}P se folosește pentru determinarea volemiei serum albumina umană marcată cu ^{131}I, iar pentru determinarea duratei de viață a globulelor —^{51}Cr. Cercetările de biologie realizate cu ^{32}P sînt foarte numeroase, datorită faptului că acesta, sub formă de fosfat, intră în constituția nucleoproteinelor, fosfoproteinelor, fosfolipidelor, esterilor fosforici și glucidelor etc. În plus, el participă la realizarea unor procese metabolice de o excepțională importanță pentru organismul viu : resorbția intestinală a glucidelor, resinteza intestinală a lipidelor, depozitarea energiei eliberată în procesele de oxidare celulară etc.

Reacția de preparare : $^{32}_{16}S$ (n, p) $^{32}_{15}P$

8.2.4. RADIOIZOTOPII SULFULUI

Sulful natural prezintă trei izotopi radioactivi artificiali, dintre care $^{35}_{16}S$ este cel mai folosit în explorările biologice și medicale. Sulful intră în constituția unor aminoacizi și polipeptide cu mare importanță metabolică : cisteină, cistină, metionină, glutation. Metabolismul acestor aminoacizi, ca și importanța fiziologică a glutationului au fost determinate relativ ușor prin marcarea lor cu ^{35}S. În afară de aceasta o serie de experiențe de farmacologie s-au realizat utilizînd ^{35}S. Astfel, dacă în mediul în care se cultivă Penicillium notatum s-au introdus sulfați cu ^{35}S, s-a obținut penicilină marcată, cu ajutorul căreia s-a putut urmări încorporarea ei în diverse bacterii patogene. S-a putut determina viteza de pătrundere a penicilinei în bacterii. S-a văzut, astfel, că după 3 minute de la administrarea penicilinei marcate, aceasta este mai concentrată în interiorul bacteriei decît în mediul înconjurător. S-a stabilit, de asemenea, că bacteriile sensibile la penicilină o încorporează în cantitate mai mare decît cele rezistente. Perioada de înjumătățire a ^{35}S ($T_{1/2} = 87{,}1$ zile), ca și energia emisă la dezintegrare ($E_{max} = 0{,}17$ MeV) sînt convenabile cercetărilor biologice.

Reacția de preparare : $^{35}_{17}Cl$ (n, p) $^{35}_{16}S$

8.2.5. RADIOIZOTOPII FIERULUI

Fierul natural are trei izotopi radioactivi artificiali. Dintre aceștia ^{59}Fe este utilizat în special în diagnosticul bolilor de sînge. Se știe că fierul intră în constituția hemoglobinei. Se poate aprecia eficiența fixării și

* Prin organ critic se înțelege organul în care un radioizotop se acumulează cu precădere.

Scanned with OKEN Scanner

metabolizării fierului din hemoglobină cu ajutorul ^{59}Fe. Pentru aceasta în clinică se stabilesc doi indici :

1) Viteza de reînnoire a fierului (turnover-ul) — cantitatea de fier care se înlocuiește zilnic (normal 0,6 mg/zi/100 ml sînge).

2) Procentul de încorporare a fierului în hematii — cît la sută din cantitatea de fier injectată se fixează în hematiile care apar în sîngele periferic ; în mod normal marcarea apare abia la 12 ore de la injectarea ^{59}Fe, pentru ca după 7 zile aproximativ 70—80% din fierul injectat să se fixeze în hematiile din sîngele periferic ; în anemiile datorate lipsei de fier și în anemiile posthemoragice, fixarea ^{59}Fe se face într-un timp mult mai scurt.

^{59}Fe are $T_{1/2} = 47{,}1$ zile și emite radiații beta și gamma cu energii suficient de mari pentru a fi ușor detectabile.

Reacția de preparare : $^{59}_{27}Co$ (n, p) $^{59}_{26}Fe$

8.2.6. RADIOIZOTOPII CROMULUI

^{51}Cr este radioizotopul cromului folosit în explorarea medicală. Deși cromul, aparent, nu are nici o legătură cu biologia, totuși izotopul său este utilizat în medicină, în special pentru precizarea diagnosticului în bolile de sînge. Sărurile acestui element — $^{51}CrO_4K$, au afinitate pentru globină și hemoglobină. Ele se vor fixa de globulul roșu, care în felul acesta devine marcat. După dispariția în circulație a radioactivității globulelor marcate, se pot trage concluzii asupra duratei de viață a globulelor. În plus, cu ajutorul ^{50}Cr se mai pot determina organele în care are loc destrucția globulară.

^{51}Cr are o perioadă de înjumătățire de 27,7 zile și emite la dezintegrare radiații gamma cu energii de 0,237—0,320 MeV.

Reacția de preparare : $^{50}_{24}Cr$ (n, γ) $^{51}_{24}Cr$

8.2.7. RADIOIZOTOPII IODULUI

Din cei 15 izotopi radioactivi ai iodului, doar ^{131}I este frecvent folosit în biologie și medicină. În medicină el este utilizat atît pentru explorarea metabolismului tiroidian cît și în terapia cancerului tiroidian, datorită acumulării sale selective în glanda tiroidă. Tiroida este, deci, organul critic pentru iod. Lucrările care folosesc ^{131}I pentru explorarea și tratamentul glandei tiroide sînt foarte numeroase. Iodocaptarea tiroidiană a devenit în clinicile mari de endocrinologie o probă de explorare curentă ; ^{131}I s-a mai folosit la marcarea acizilor grași, a grăsimilor neutre sau a proteinelor, în vederea determinării absorbției și digestiei acestor substanțe. Din lucrările cu aceste substanțe marcate s-a putut face discernămînt între denutriția datorată unei absorbții intestinale scăzute și denutriția datorată unei digestii anormale. Metabolismul proteinelor s-a putut urmări atît cu serum albumină marcată cu ^{131}I, cît și cu polivinil pirolidonă marcată cu ^{131}I. Roz bengal ^{131}I s-a folosit pentru explorarea funcției parenchimului hepatic, în timp ce diodrastul ^{131}I servește la obținerea de informații privind funcția renală.

Scanned with OKEN Scanner

^{131}I are perioada de înjumătăţire de 8 zile. El emite la dezintegrare 4 radiaţii beta şi 6 radiaţii gamma cu energii destul de mari, ceea ce îl face uşor detectabil.

Reacţia de preparare : $^{130}_{52}Te$ (d, n) $^{131}_{53}I$

8.2.8. RADIOIZOTOPII COBALTULUI

Dintre radioizotopii artificiali ai cobaltului, cel mai utilizat pentru terapia cu radiaţii gamma este ^{60}Co. Acesta emite la dezintegrare radiaţii beta şi gamma cu energii mari : 0,306 ; 1,172—1,330 MeV. Astăzi ^{60}Co înlocuieşte terapia cu radiu, datorită faptului că se poate prepara destul de uşor, iar perioada de înjumătăţire este de 4,95 ani.

Reacţia de preparare : $^{59}_{27}Co$ (n, γ) $^{60}_{27}Co$

8.2.9. RADIOIZOTOPII SODIULUI

Dintre izotopii radioactivi ai sodiului, în biologie se foloseşte îndeosebi ^{24}Na. ^{24}Na nu are un organ critic. El se răspîndeşte în tot organismul. S-a folosit în special pentru diagnosticul circulaţiei. Pentru aprecierea vitezei de circulaţie a sîngelui, se injectează rapid intravenos într-un braţ o anumită cantitate de soluţie $^{24}NaCl$. Se urmăreşte cu ajutorul unui contor Geiger-Müller apariţia radioactivităţii în braţul opus. Timpul scurs de la injectare pînă la apariţia primelor impulsuri la aparatul de detectare ne reprezintă timpul de circulaţie.

Reacţia de preparare : $^{23}_{11}Na$ (n, γ) $^{24}_{11}Na$

8.2.10. RADIOIZOTOPII POTASIULUI

În biologie şi medicină se foloseşte doar ^{42}K. Soluţii de ^{42}KCl au demonstrat că între celulă şi mediu există un schimb continuu de ioni de potasiu împotriva unui gradient de concentraţie. În celulă, potasiul este de 25 ori mai concentrat decît în mediul extracelular. ^{42}K se acumulează de predilecţie, în muşchi. După un minut de la injectarea soluţiei de ^{42}K, 98% din ^{42}K dispărea din sînge. El se fixa rapid în ficat şi lent în muşchi, eritrocite, oase.

^{42}K s-a mai folosit şi pentru localizarea tumorilor craniene. Energia gamma emisă de acesta permite localizarea tumorii cu ajutorul aparatelor de detectare fără să fie nevoie de o deschidere a cutiei craniene.

Reacţia de preparare : $^{42}_{20}Ca$ (n, p) $^{42}_{19}K$

8.2.11. RADIOIZOTOPII CESIULUI

Dintre radioizotopii cesiului, importanţă biologică prezintă ^{137}Cs, care a apărut în natură în urma exploziilor nucleare. Acesta intere-

Scanned with OKEN Scanner

sează în măsura în care el poate înlocui potasiul din mușchi. Durata sa de înjumătățire, ca și energia radiației beta emise, fac din ^{137}Cs un radioizotop foarte toxic pentru organism.

8.2.12. RADIOIZOTOPII CALCIULUI

În cercetarea biologică se folosește ^{45}Ca. Acesta are un $T_{1/2} = 152$ zile și emite la dezintegrare radiații beta cu energie maximă de 0,25 MeV. Organul critic este osul. S-a folosit în special pentru studiul mineralizării și al metabolismului osos. S-a urmărit fixarea ^{45}Ca în os la administrarea de vitamina D și în carență de vitamina D. Vitamina D favorizează fixarea ^{45}Ca în oasele animalelor rahitice. Schimbul calciului din osul animalului cu cel din mediu n-a putut fi demonstrat decît cu ajutorul ^{45}Ca. Pînă la folosirea acestui radioizotop se considera că oasele animalelor adulte sînt lipsite de metabolism. Ele rămîn ca atare pînă la moartea animalului. Folosindu-se ^{45}Ca, s-a demonstrat că osul animalului adult schimbă continuu calciul său cu cel din mediu. Acest schimb este, însă, foarte lent; de aceea el n-a putut fi pus în evidență prin metode preizotopice.

Reacția de preparare : $^{44}_{20}Ca\ (n, \gamma)\ ^{45}_{20}Ca$

8.2.13. RADIOIZOTOPII STRONȚIULUI

Radioizotopii Sr nu au importanță biologică decît în măsura în care aceștia pot înlocui calciul din oase. Se știe că, în urma exploziilor nucleare, în natură a apărut ^{90}Sr, care prin intermediul respirației sau alimentației poate ajunge în organism. Ajuns în organism, el se fixează în oase, unde, datorită energiei radiației beta emise, poate produce o inhibare a hematopoezei, poate determina apariția de leucemii.

În experimentul biologic se folosește ^{89}Sr care are $T_{1/2} = 54$ zile și emite radiații beta și gamma cu energie mare (1,5 și respectiv 0,917 MeV).

Reacția de preparare : $^{89}_{39}Y\ (n, p)\ ^{89}_{38}Sr$

În tabelul nr. 1 sînt prezentați izotopii radioactivi utilizați în biologie și medicină, cu principalele lor caracteristici fizice.

Aceștia sînt doar cîțiva dintre izotopii radioactivi care au astăzi o largă aplicație în studiile biologice și medicale.

Folosirea izotopilor radioactivi și a substanțelor marcate presupune, însă, amenajarea unui laborator special. Aceste laboratoare — denumite unități nucleare — există în țara noastră în număr destul de mare. Amenajarea unei astfel de unități este în funcție atît de nivelul radioactivității izotopilor folosiți cît și de scopul utilizării. În funcție de activitatea folosită, avem unități nucleare de gr. I, II, III, IV. În funcție de scop, avem unități nucleare pentru cercetarea științifică, pentru explorare clinică, pentru tratament. Dotarea și construcția unităților nucleare sînt, prin urmare, o consecință a scopului și activității folosite.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1

Izotopul	$T_{1/2}$	Radiația emisă	Energia Max (MeV)
$^{3}_{1}H$	12,4 a	β	0,19
$^{14}_{6}C$	5720 a	β	0,155
$^{24}_{11}Na$	14,97 h	β	1,390 1,3679 ; 2,753 ; 3,7
$^{37}_{15}P$	14,7 d	β	1,708
$^{35}_{16}S$	87,1 d	β	0,170
$^{42}_{19}K$	12,44 h	β	2,07 ; 3,58 ; 1,51
$^{45}_{20}Ca$	163, d	β	0,214
$^{51}_{24}Cr$	27,7 d	γ	0,237 ; 0,330
$^{60}_{27}Co$	495 a	γ	1,17—1,35
$^{89}_{38}Sr$	54,5 d	β γ	1,493 0,917
$^{131}_{53}I$	8,0 d	β, γ	0,688 (87,2 %) 0,364 (80,9 %)

8.3. IZOTOPI STABILI

Din cauza extinderii folosirii izotopilor radioactivi în domeniul biologiei şi medicinii, domină impresia că aceştia ar fi şi singurii capabili să răspundă cerinţelor cercetării şi explorării biologice. În realitate lucrurile nu stau chiar aşa. Majoritatea elementelor din sistemul periodic se prezintă nu ca specii pure (acelaşi nucleu), ci ca un amestec de specii atomice ce diferă între ele din cauza structurii diferite a nucleului. Astăzi se ştie că numai 18 elemente din sistemul periodic sînt specii pure (Be, F, Na, Al, P, Au, Bi etc.), restul elementelor fiind formate din două sau mai multe specii atomice (speciile atomice ale aceluiaşi element formează izotopii elementului). Majoritatea acestor specii atomice naturale nu emit radiaţii. De aceea aceştia sînt numiţi izotopi stabili. Izotopii stabili ai aceluiaşi element au aceleaşi proprietăţi chimice, însă proprietăţile lor fizice diferă din cauza diferenţei de masă. Bazaţi pe proprietăţile fizice diferite ale izotopilor stabili, aceştia au putut fi separaţi calitativ şi dozaţi cantitativ. E drept că separările sînt foarte dificile şi necesită o înaltă tehnicitate, însă toate acestea au fost rezolvate de tehnica modernă. De asemenea, dozările cantitative realizate cu ajutorul spectrometrului de masă, cromatografiei de gaze, interferometriei etc., sînt astăzi bine puse la punct. Toate acestea au permis ca în cercetarea biologică, paralel cu izotopii radioactivi, să fie folosiţi şi izotopii stabili.

Folosirea izotopilor stabili în cercetarea biologică s-a impus din următoarele două motive fundamentale :

1) Elementele care intră în compoziţia organismului nu au izotopi radioactivi cu o durată de viaţă şi cu o energie adecvate explorărilor.

2) Emiterea de radiaţii de către izotopii radioactivi poate constitui un factor care perturbă fenomenul biologic studiat. Izotopii radioactivi, datorită radiaţiei emise, pot constitui un pericol atît pentru organismul explorat cît şi pentru organismul explorator.

Scanned with OKEN Scanner

Plan editură: 5515. Tiraj 11.100 + 80 legate 1/1
Coli tipar: 20. Bun de tipar 3.11.77
Apărut 1977

C. 133 I. P. INFORMAŢIA
Str. Brezoianu nr. 23—25
Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner